

(Aus dem Kinderspital Basel [Dir.: Prof. E. Freudenberg].)
(Arbeit unter Leitung von Prof. A. Hottinger, Basel.)

Ein Beitrag zur Epidemiologie der Diphtherie im zwanzigsten Jahrhundert

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Elisabeth Fenakel

aus Budapest



19

53

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

(Aus dem Kinderspital Basel [Dir.: Prof. E. Freudenberg].)

(Arbeit unter Leitung von Prof. A. Hottinger, Basel.)

Ein Beitrag zur Epidemiologie der Diphtherie im zwanzigsten Jahrhundert

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Elisabeth Fenakel

aus Budapest



19

53

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

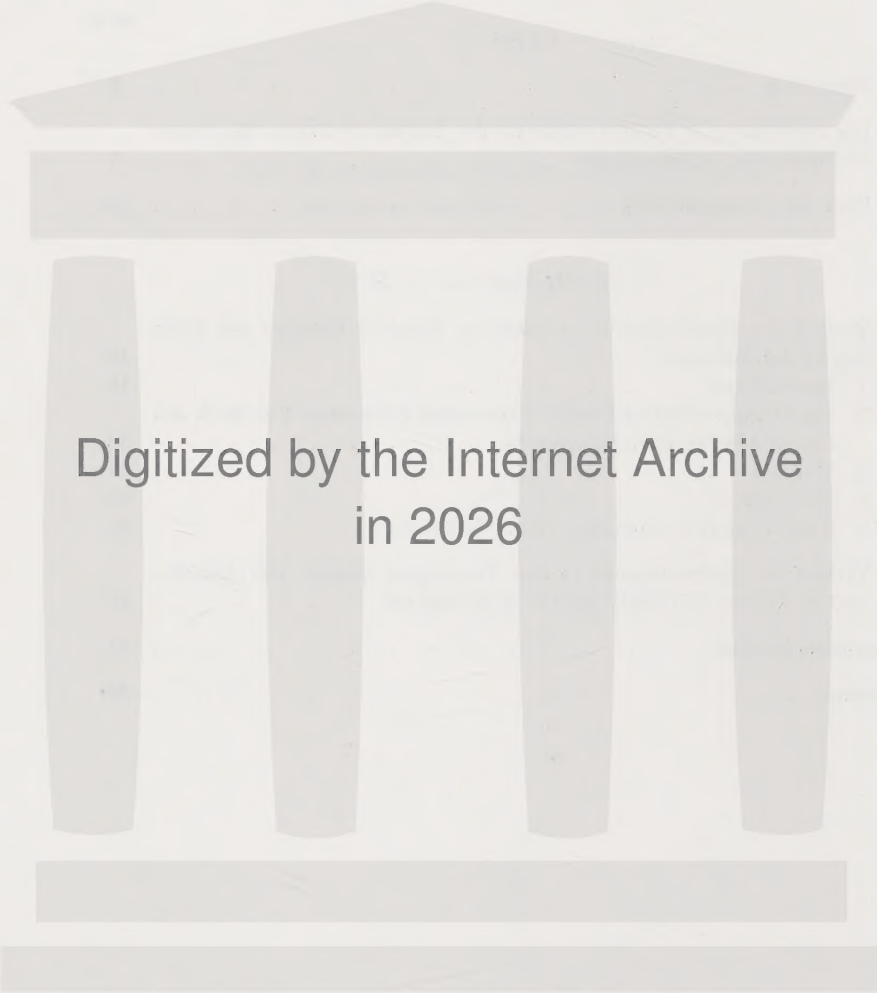
Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. *A. Hottinger*

Tag der Promotion: 3. Juni 1952



INHALTS-VERZEICHNIS

	Seite
<i>I. Teil:</i>	
A. Einleitung	5
B. Die Diphtherie in Europa während der letzten 50 Jahre; die neuen Probleme der Epidemiologie	7
C. Über die Schutzimpfung	13
<i>II. Teil:</i>	
A. Verlauf der Epidemiewelle in einzelnen Ländern Europas seit Ende des 19. Jahrhunderts	18
1. Deutschland	18
2. Die skandinavischen Länder (Norwegen, Schweden, Finnland, mit einem Anhang über Dänemark)	23
3. Holland	31
4. Die Schweiz	33
5. Großbritannien (England, Irland, Schottland)	37
B. Verlauf der Epidemiewelle in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Kanada seit Ende des 19. Jahrhunderts	40
Zusammenfassung	44
Literatur	46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0068

I. TEIL

A. Einleitung.

Die Diphtherie ist eine schon seit vielen Jahrhunderten bekannte Krankheit. Die erste genauere Beschreibung stammt von *Aretäus* von Kappadozien, der zwei Jahrhunderte v. Chr. unter dem Namen *Ulcera syriaca* eine mit Rachengeschwüren einhergehende, durch Giftwirkung oder mechanische Erstickung häufig zum Tode führende, vorwiegend das Kindesalter befallende Krankheit beschrieben hat (1). Epidemien der Angina maligna, Angina gangraenosa, später *Morbus strangulatorius* bzw. *Morbus suffocatorius* (1) genannten Krankheit traten in Europa 1553—1618 in Spanien und 1610 in Italien auf. Zu epidemischem Auftreten dieser Krankheit, deren heute angewandter Name «Diphtheritis» erst 1821 bis 1826 von *Bretonneau* geschaffen wurde, kam es im 18. Jahrhundert, so in England 1744, Holland 1745, Deutschland 1752, Schweden 1764, in Amerika und in der Schweiz.

Gegen Ende des 18. Jahrhunderts verschwand die Diphtherie fast vollständig aus Europa und kehrte einige Jahrzehnte später mit noch größerer Intensität wieder. Eine besonders große Epidemie begann 1825 in Frankreich. Der erste größere epidemische Ausbruch in Deutschland fällt ins Jahr 1847. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurden viele europäische Länder, z. B. Deutschland, Norwegen, Schweden, Holland, Frankreich, Ungarn usw. von großen Diphtherieepidemien heimgesucht. Diese europäische Pandemie am Ende des 19. Jahrhunderts ist in manchen Ländern erst am Anfang dieses Jahrhunderts abgeklungen (1, 2).

Die Diphtherie zeigte also, seitdem sie in Europa bekannt wurde, ein typisches, periodisches Verhalten, indem sie zeitweise epidemisch auftrat, nachher völlig verschwand und nach Jahrzehnten wieder zurückkehrte.

Herrn Prof. A. Hottinger spreche ich auch hier für seine zahlreichen Anregungen und wertvolle Hilfe meinen verbindlichen Dank aus.

Das zu den Abbildungen nötige statistische Material stellten das Norwegische Gesundheitsamt (Helsedirektoratet, Oslo), das Finnische Gesundheitsamt (Lääkintöhallitus, Helsinki), das Dänische Gesundheitsamt (Sundhedsstyrelsen, Kopenhagen), das Eidgenössische Gesundheitsamt, Bern, und die Federal Security Agency, Publ. Health Service, Nat. Office of Vital Statistics, Washington (D.C.) freundlicherweise zur Verfügung, wofür ich bestens danke.

Diese sogenannten *säkularen Schwankungen* der Diphtherie sind auch heute noch nicht einheitlich abgeklärt. Wohlbekannt ist die Theorie von *Gottstein* (3, 4), welche diese rhythmischen Schwankungen der Epidemiewellen mit dem Wechsel zwischen anfälligen und widerstandsfähigen Generationen erklärt hatte: «... wenn einmal eine heftig auftretende Epidemie die Hinfälligen auf ein Minimum reduziert hat und somit eine Generation entstehen ließ, in welcher die Zahl der Resistenten ein Maximum erreicht hat, sinkt die Epidemie ab. Dann wächst eine Generation auf, in welcher die Kinder wieder hinfälliger sind, und unter diesen Umständen kann die Epidemie wieder auftreten.» *Gottstein* zieht die latente Durchseuchung nicht in Betracht. Mit der Zunahme der Erkrankungen nimmt die Immunität der Bevölkerung zu. Mit dem Verschwinden der Diphtherieerkrankungen hört vielleicht auch die latente Durchseuchung auf. So kann eine Generation entstehen, welche für Diphtherie empfänglich ist. Die latente Durchseuchung kann also dieselbe Wirkung hervorrufen wie die Selektion durch die Krankheit. *Hoogendorn* (5) sieht allerdings die eigentliche Ursache für die Entstehung einer Epidemie in der *Veränderung des Erregers* und mißt der latenten Immunisierung nur eine sekundäre, Umfang und Ausbreitung der Epidemie beeinflussende Bedeutung zu.

Die sogenannten *sekundären Schwankungen* der Diphtheriewelle, das An- und Abschwellen der Erkrankungshäufigkeit im Abstand von 6 bis 19 Jahren wurde von *Gottstein* (4) auf Grund seines «Ausleseprinzips» damit erklärt, daß der Wechsel anfälliger und widerstandsfähiger Individuen gleichzeitig mehrere Generationen betrifft. *Seckel* (6) weist auf einen sehr deutlichen Zusammenhang zwischen Wellenlänge und Amplitude der Schwankungen einerseits und der Wohndichte der befallenen Bevölkerung anderseits hin. In den spärlich bewohnten nordischen Ländern Norwegen und Schweden kam es zum Ansteigen der Erkrankungshäufigkeit im Abstand von 18 bis 19 Jahren, in den mittelgroßen europäischen Städten betragen die Wellenlängen 12—13 und im großen, dichtbesiedelten New York nur 6½ Jahre. Mit der Zunahme der Bevölkerungsdichte werden auch die Amplituden der Schwankungen kleiner. Dieser Zusammenhang läßt sich mit der Theorie der «Präzession» gut erklären (*de Rudder*, 7). Mit dem Zunehmen der Milieudichte steigen die Kontaktmöglichkeit und die Wahrscheinlichkeit der Ansteckung. Es kommt schneller zu epidemischer Häufung der Fälle. Die Epidemie erreicht aber nicht

denselben Umfang wie in einem spärlich bewohnten Milieu, weil mit zunehmender Ansteckungsmöglichkeit auch die latente Immunisierung der Bevölkerung zunimmt.

Gewiß spielen auch andere, zum Teil noch unbekannte Faktoren in der Entstehung der Epidemien mit. Ein sicherer, unbestrittener, alleiniger Grund, welcher die periodischen Schwankungen der Diphtherie erklären könnte, wurde bis heute nicht festgestellt. Es handelt sich also um einen komplizierten Vorgang, bei dem eine Reihe von Faktoren das Kommen und Gehen der Epidemien bedingen.

B. Die Diphtherie in Europa während der letzten 50 Jahre; die neuen Probleme der Epidemiologie.

Um das Jahr 1894 begann in den meisten europäischen Ländern die große Pandemie des 19. Jahrhunderts abzuklingen. Diese Erscheinung war zeitlich nicht einheitlich. In der Schweiz begann sie erst 1901, und in Norwegen und Schweden trat eine Nachwelle am Anfang des 20. Jahrhunderts auf, deren Maximum 1906 erreicht wurde.

Die *Mortalität*¹ hat schon vor der Einführung der Serumtherapie (1894) in ganz Europa abgenommen. Die *Letalität*, welche während der Pandemien in den europäischen Krankenhäusern zwischen 25 und 60% schwankte (8), begann gegen Ende des Jahrhunderts steil abzunehmen. Die von *Behring* begründete Serumtherapie war zweifellos eine der wichtigsten, aber doch nicht die alleinige Ursache des steilen Absinkens der Letalität. Es hat sich nämlich auch der Charakter des Krankheitsbildes geändert: die schweren, bösartigen Diphtheriefälle sind zugunsten der leichteren zurückgetreten. Der Rückgang der Letalität verlangsamte sich später, dauerte aber noch viele Jahre lang an.

TABELLE I *.

	Letalität	
	1900	1911
Schweiz	12,1	10,0
Norwegen	18,86	14,01
Holland	21,16	9,65

* Aus den amtlichen statistischen Angaben der betreffenden Länder berechnet.

¹ Morbidität und Mortalität sind in der ganzen Arbeit auf 100 000 der Gesamtbevölkerung berechnet.

Viel weniger deutlich war die Abnahme der *Morbidität* nach der Jahrhundertwende:

TABELLE II *.

	Morbidität		Durchschnittliche Morbidität 1900—1916
	1901	1916	
Dänemark	265	192	205,2
Holland	825	882	722
Schweiz	182	171	116

* Aus den amtlichen statistischen Angaben der betreffenden Länder berechnet.

Während der Kriegsjahre 1914—1918, bzw. unmittelbar nach dem Kriege, flammte in Europa eine neue Epidemie auf. Sie war weder in ihrem Umfang noch in ihrer Schwere den Epidemien des letzten Jahrhunderts gleichzusetzen. *Morbidität* und *Mortalität* erhöhten sich fast parallel, die *Letalität* blieb mit der Ausnahme derjenigen in Finnland praktisch unverändert.

TABELLE III *.

Land und Jahr der Epidemie	Durchschnittswerte der 5 Vorepidemiejahre		Maximalwerte während der Epidemie	
	Morbidität	Letalität	Morbidität	Letalität
Norwegen 1918—1921	437,8	4,7	760	6,32
Finnland 1918—1919	140,3	11,9	262	17,5
Holland 1918—1921	87,9	7,22	200,5	7,57
Schweiz 1917—1922	163,0	5,9	218	7,3

* Aus den amtlichen statistischen Angaben der betreffenden Länder berechnet.

Die Nachkriegsjahre 1918—1922 brachten den Rückgang der Seuche mit sich. Diese diphtheriearme Zeit war in einigen Ländern durch ungewöhnlich hohe Letalität gekennzeichnet. 1926 wurde in Deutschland der Tiefstand der Morbidität erreicht, von den wenigen Erkrankungen endeten aber 13,8% letal gegenüber 9,4% im Jahre 1921. Ähnliche Verhältnisse waren auch in Finnland zu beobachten. Während die Morbidität auf den niedrigsten Wert des Jahrhunderts absank, stieg die Letalität 1929 auf 24% an, gegenüber 8% im Jahre 1926. In Norwegen, Holland, England, der Schweiz und den Vereinigten Staaten blieben die Letalitätswerte unverändert oder nahmen sogar ab. In Deutschland ist die Erhöhung der Letalität nicht in allen Gegenden eingetreten. In Berlin und Hamburg (Ost- bzw. Westdeutschland) wurde während der Zeit des Morbiditätstiefstandes gleichzeitig auch die niedrigste Letalität erreicht (5,7 bzw. 5%). In Königsberg war sie dagegen auf 25,2% gestiegen (9).

Die *Letalität* kann somit sehr deutliche, vom *Morbiditätsverlauf unabhängige Schwankungen* zeigen. Es können Epidemien sowohl mit niedriger wie auch mit hoher Letalität einhergehen. Das gleiche gilt auch für epidemiefreie Zeiten. Die Form des dominierenden Krankheitsbildes bestimmt weitgehend die Letalität. Wenn maligne, schwere Krankheitsbilder vorherrschen, fordert die Diphtherie auch mehr Todesopfer.

So wie die starke Abnahme der Letalität um die Jahrhundertwende war auch ihre Steigerung ca. 30 Jahre später mit einer Änderung des Charakters des klinischen Bildes verbunden. Es traten in Deutschland, Finnland und noch einigen anderen Ländern Europas viele Fälle schwerer, toxischer Diphtherie auf. Die Serumtherapie blieb in sehr vielen Fällen erfolglos, und die Krankheit endete sehr oft unter schweren toxischen Erscheinungen rasch letal (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16).

Die *Pathogenese der malignen Diphtherie* ist nicht eindeutig abgeklärt. Es wurden eine Änderung in der Anfälligkeit der Bevölkerung einerseits (Gottstein, 4, 17) und eine Änderung der Angriffsfähigkeit des Erregers (43) anderseits angeschuldigt. Die Theorie der Mischinfektion sowie die Abhängigkeit der Schwere der Epidemien von der Periodizität der Klimaschwankungen (Wolter, 18) wurde nicht bestätigt.

Den *verschiedenen Bazillentypen* wurde seit deren Identifizierung (19, 20) große Bedeutung sowohl vom klinischen wie auch vom epidemiologischen Standpunkt aus beigemessen. Die Mehrzahl der Forscher sehen den Typus gravis (I) als Erreger der schweren, mitis als Erreger der leichten Diphtherie an (19, 21, 22, 23). Andere Untersucher konnten jedoch diesen Zusammenhang nicht bestätigen. In manchen Gegenden waren sogar bei der Mehrzahl der schweren Fälle die anderen Bazillentypen (mitis und intermedius) zu finden (24, 25, 26, 44). Während der Epidemien des zweiten Weltkrieges wurde ein ungewöhnlich häufiges Vorkommen des Typus gravis und gleichzeitig eine Vermehrung der schweren Diphtheriefälle beobachtet (z. B. Kopenhagen 1943 [70], Rußland [27]).

Der niedrige Stand der Morbidität dauerte in einigen Ländern nur wenige Jahre lang. In England zeigte sich schon seit 1920, in Frankreich seit 1926 eine langsame Zunahme der Erkrankungshäufigkeit. In Deutschland und Ungarn vermehrten sich die Fälle seit 1927. 1929—1930 kam es zu einer kleineren Epidemie in allen Ländern, in den meisten wurde aber diese Morbiditätserhöhung

nach 1931 von einer starken Abnahme abgelöst. In Deutschland und Finnland hingegen dauerte die Steigerung der Erkrankungshäufigkeit noch weiter an. Zwischen 1926 und 1936 ist die Morbidität in Deutschland von 48 auf 221, in Finnland von 33,5 auf 119 angestiegen. Die Letalität stieg am Anfang der Epidemie in Deutschland an, später nahm sie aber ab. In Finnland sank mit der Ausbreitung der Epidemie die Letalität.

Während dieser Epidemie zeigten die Schulkinder in Deutschland einen ungewöhnlich starken Anteil an der Diphtheriemorbidität. Später wurde auch in anderen Ländern, und während der Epidemie zur Zeit des zweiten Weltkrieges überall, das starke Befallensein der älteren Kinder und der Erwachsenen beobachtet.

Alle Faktoren können diese *Altersverschiebung* hervorrufen, welche die latente Durchseuchungsgeschwindigkeit herabsetzen, aber auch Faktoren, welche die Immunität zu durchbrechen imstande sind. Kinder, die während epidemiefreier Zeiten geboren sind, hatten wenig Gelegenheit, sich latent zu immunisieren. Das gilt auch für Kinder, die unter besseren sozialen Verhältnissen in weniger dicht bewohntem Milieu leben. Die Herabsetzung der durchschnittlichen Familiengröße, verbesserte Hygiene und Wohnverhältnisse sollten sich in gleichem Sinne auf die Altersverteilung auswirken (5, 28, 29). Von einer Bevölkerungsgruppe, welche mit dem Diphtherieerreger nur wenig Kontakt gehabt hat, sollten nach diesem Prinzip bei Aufflackern einer Epidemie auch ältere Altersklassen erkranken. Tatsächlich sind während der Epidemie der vierziger Jahre, besonders in Ländern, in denen vorher eine sehr niedrige Morbidität bestand, auffallend häufig Erwachsene erkrankt.

Es erkrankten aber auch Menschen, die genügend Antitoxin im Blut aufwiesen, um im Sinne der Theorie gegen Erkrankung geschützt zu sein (30). Ein Faktor, welcher die Immunität zu durchbrechen fähig ist, ist somit auch für die Erkrankung höherer Altersgruppen zum mindesten mitverantwortlich.

Es darf nicht außer acht gelassen werden, daß sich der Altersaufbau der Bevölkerung mit der Zeit verändert. In der Schweiz bestand 1900 die Bevölkerung zu 114‰ aus Kindern unter vier Jahren und zu 47 ‰ aus der Altersgruppe von 45 bis 59 Jahren. 1949 machten dieselben Altersgruppen 90,9‰ bzw. 70,9‰ der Bevölkerung aus. Die prozentuale Beteiligung einzelner Altersgruppen an der Diphtheriemorbidität, nach absoluten Zahlen berechnet, vermindert ihren Vergleichswert mit anderen Perioden.

Während der Zeit der epidemischen Ausbreitung der Diphtherie in Deutschland und Finnland zeigte sie in den andern europäischen Ländern einen starken Rückgang, sogar eine Tendenz zum Verschwinden. Die niedrigsten Morbiditätswerte wurden in Holland mit 12,4 (1937), Schweden mit 1,69 (1938), Norwegen 1,6 (1940) und in der Schweiz mit 16 (1940) erreicht.

Die in Mitteleuropa seit vielen Jahren anhaltende Diphtherie-epidemie bedeutete für das übrige Europa eine potentielle Gefahr. Nur wenige Staaten haben diese Gefahr erkannt und, der Epidemie vorbeugend, rechtzeitig mit intensiven Impfungen begonnen. In Deutschland selber wurde keine obligatorische Impfung eingeführt, aber 1936 und 1938 von *Gundel* bzw. *Wohlfeil* größere Massenschutzimpfungen organisiert. Ungarn und Frankreich waren die ersten Länder, welche 1938 die Schutzimpfungen der Kinder obligatorisch erklärt haben. *Ungarn* hat mit den Massenschutzimpfungen schon 1928 begonnen, und Ende 1942 waren rund 5 Millionen Einwohner (ca. 50% der Bevölkerung) geimpft (38). In einigen andern Ländern, wie *Holland* und *England*, wurden nur einzelne Gruppen der Kinder vor dem Kriege geimpft. In der *Schweiz* hat man nur im Kanton Genf seit 1932 obligatorische Impfungen der Schulkinder vorgenommen.

Die *letzte große europäische Epidemie* begann 1940 in Deutschland mit einer plötzlichen Steigerung der schon seit fünf Jahren bestehenden Endemie. In den folgenden Jahren brachen dann auch in der Mehrzahl der besprochenen Länder Epidemien aus: in *Norwegen* und *Holland* unmittelbar nach der deutschen Besetzung, so daß Deutschland das die Diphtherie exportierende Land zu sein schien. Aber auch in der Schweiz, in Schweden und Irland traten Epidemien auf. Man kann eventuell die Epidemie Schwedens aus seiner unmittelbaren Nachbarschaft mit dem stark infizierten Norwegen erklären, aber das Befallensein des isolierten Irland spricht dafür, daß die Kriegsverhältnisse und die deutsche Besetzung die Epidemieausbreitung nur begünstigt, aber nicht hervorgerufen haben.

Die Ausbreitung der Epidemien in den einzelnen Ländern war sehr verschieden. Die größten Epidemien haben Norwegen und Holland erlitten, zwei Länder, wo die Morbidität seit vielen Jahren vor dem Epidemieausbruch sehr niedrig war und wo die künstliche Immunisierung der Bevölkerung entweder nur sporadisch (Holland) oder praktisch überhaupt nicht (Norwegen) ausgeführt wurde. Bei der empfänglichen Bevölkerung mehrten sich die

Erkrankungsfälle rapid, die Morbiditätskurve stieg sehr hoch an und sank nach einem schnell erreichten Maximum wieder steil ab.

Während des Höhepunktes der Epidemie betrug die *Morbidität* in Holland 657,6 gegenüber 19,5 im Jahre 1940, in Norwegen 760 gegenüber 1,6 im Jahre 1940. Auch Schweden hat 1942—1945 viele Erkrankungsfälle zu vermerken gehabt. Die korrespondierenden Morbiditätswerte dieser Jahre waren 20,9, 37,8, 58,9, 39,0 gegenüber 1,69, 2,89, 4,55, 4,5 in den Jahren 1938—1941. Dänemark hat 1941 mit der intensiven Impfung begonnen, wobei 1941 bis 1942 insgesamt 365 000 Impfungen (Zahl der Impfungen, nicht der Geimpften!) vorgenommen wurden, konnte aber trotzdem den Epidemieausbruch im Jahre 1943 nicht verhindern. Die Morbiditätswerte dieser Epidemie in Dänemark liegen sehr viel niedriger als diejenigen der Epidemie von 1918 bis 1921 und erreichen auch nicht die Werte von 1922 bis 1923. Es ist sehr wohl möglich, daß die durch die andauernd ziemlich hohe Morbidität der Vorkriegsjahre bewirkte latente Immunisierung einerseits und die zwei Jahre vor dem eigentlichen Epidemieausbruch begonnene intensive künstliche Immunisierung anderseits eine größere Ausbreitung der Epidemie verhindert hat.

Obwohl in Finnland mit der künstlichen Immunisierung erst *während der Epidemie* begonnen wurde, war die latente Durchseuchung der Bevölkerung größer als in Norwegen und Schweden, auch war die Epidemie weniger umfangreich. In Frankreich trat trotz der seit 1938 obligatorischen Impfung der Kinder 1943 eine Epidemie auf, die *Morbidität* stieg auf 110 von 32,3 im Jahre 1940, die *Letalität* blieb aber niedrig.

In der Schweiz machte sich eine sukzessive Zunahme der Krankheitsfälle seit 1942 bemerkbar, deren Maximum 1946 erreicht wurde mit dem Morbiditätswert von 119 gegenüber 16 im Jahre 1940. Die *Letalität* blieb auch in der Schweiz unverändert. In Ungarn trat nur eine leichte Steigerung der Erkrankungen auf nach dem Anschluß neuer Landesteile, in denen keine Impfungen durchgeführt worden waren. Als 1943 in den Nachbarländern eine sehr hohe Morbidität bestand: 341 in Deutschland, 335 in Österreich, 519 in Böhmen-Mähren, blieb sie in Ungarn 55.

Ein interessantes Verhalten zeigt die Epidemiewelle in *England*. Zu Beginn der großen Impfkaktion in England 1941 sanken Morbidität und Letalität auffallend stark, und seither haben beide kontinuierlich und sehr wesentlich abgenommen. Es fragt sich nun, ob zwischen den beiden Ereignissen ein Zusammenhang be-

steht. Die Immunisierungskampagne hätte wahrscheinlich das starke Absinken der Morbiditäts- und Letalitätskurven nicht so prompt ausgelöst und eine Epidemie nur mildern, aber nicht aufhalten können. Wir müssen daher nach andern Faktoren suchen, welche die Sonderstellung Englands erklären können. Vor allem ist hier hervorzuheben, daß in England die Diphtherie während des ganzen Jahrhunderts endemisch war (Morbiditätsschwankungen zwischen 105 und 186 von 1911 bis 1941). Einen Hinweis auf die starke Durchseuchung der Londoner Bevölkerung gibt *Sorsby* (35), der zeigte, daß Ende 1935 20% der Londoner Kinder in der Altersgruppe von 6 bis 15 Jahren eine natürliche Immunität besaßen.

Die schwerste Komponente der europäischen Epidemien von 1940 bis 1946 war die Malignität der Krankheitsfälle. Die serumrefraktären Fälle haben sich beträchtlich vermehrt.

Die *Letalität* stieg in Skandinavien, Holland und Deutschland stark an. In Holland und in den skandinavischen Ländern wurde mit der intensiven Impfung während der Epidemie begonnen, und bekanntlich sind viele zwischen der ersten und zweiten Impfung aufgetretene Fälle bösartiger (*Gsell*, 31). Doch ist eher das ungewöhnlich häufige Vorkommen der Gravis-Infektionen als Grund für die Malignität der Fälle und für die hohe Letalität anzuschuldigen. In Kopenhagen haben z. B. *Ipsens* (70) und *Mortensens* (71) Untersuchungen gezeigt, daß das plötzliche Auftreten der Gravis-Infektionen 1943 von einer starken Zunahme der Letalität begleitet war.

Seit dem Abklingen dieser Epidemie sind die Morbiditätswerte in allen Ländern Europas sehr niedrig. Das Verschwinden der Krankheit ist aber nicht gleichbedeutend mit dem Verschwinden der Epidemiegefahr. Es entsteht im Gegenteil eine für die Krankheit empfänglichere Bevölkerung.

C. Über die Schutzimpfung.

Behring äußerte sich 1915 bezüglich der Diphtherieschutzimpfung: «Was ich von dem neuen Mittel erwarte, ist die Reduktion der Krankheit auf ein so niedriges Niveau, daß nur sporadisch richtige und lebensgefährliche Diphtheriefälle vorkommen werden ... Ich trage keinen Zweifel daran, daß von etwa 100 000 Diphtherieerkrankungen, welche im Deutschen Reich die Familien in Sorge und Unruhe versetzen, nach spätestens zwei Jahrhunderten, wie von einer schwer glaublichen Legende gesprochen wird.»

Noch bessere Resultate haben die enthusiastischen Anhänger der Schutzimpfungen in New York erwartet. Sie haben die völlige Ausrottung der Krankheit innerhalb von zwei Jahren zu erreichen gehofft (vgl. *Friedberger*, 32). Heute wissen wir, daß diese Erwartungen übertrieben waren und daß man nicht hoffen darf, die Krankheit durch Schutzimpfung zum Verschwinden zu bringen.

Die Beurteilung der Wirksamkeit der Schutzimpfungen ist schwierig und mit zahlreichen Fehlermöglichkeiten verbunden. Alle Methoden, die durch Vergleich des Morbiditäts- und Mortalitätsverlaufes in einem schutzgeimpften Bezirk vor und nach der Impfung deren Wirksamkeit beweisen wollen, sind unbrauchbar, weil spontane Schwankungen der Diphtherieseuche deren Rückgang vortäuschen können. So war in der Schweiz nicht nur in Genf, wo geimpft worden war, sondern im ganzen Lande ein Absinken der Morbiditätskurve nach 1935 zu beobachten. In den Vereinigten Staaten kam es nach 1925 bis 1926 auch zu einem steilen Absinken von Morbidität und Mortalität fast gleichzeitig im ganzen Lande, obwohl der Prozentsatz der Geimpften in den einzelnen Staaten sehr unterschiedlich war.

Zwei Methoden sind für die Beurteilung der Wirksamkeit der Schutzimpfungen am besten geeignet. Die *eine Methode* bedient sich des Vergleichs der Erkrankungshäufigkeit bei zahlreichen geimpften und nicht geimpften, unter ähnlichen sozialen Verhältnissen lebenden Individuen in einem Epidemiegebiet.

Die Ergebnisse der Massenschutzimpfungen in gewissen Gebieten Deutschlands wurden von *Wohlfeil* (33) entsprechend den erwähnten Gesichtspunkten mit großer Genauigkeit bei zwei Gruppen zu je 100 000 Kindern berechnet. Er konnte an Hand dieser Untersuchung eine fünffache Erkrankungshäufigkeit und eine zehnfache Sterblichkeit bei den nicht geimpften gegenüber den geimpften Kindern nachweisen. Ähnliche Ergebnisse sind auch aus anderen Statistiken zu entnehmen, in welchen das untersuchte Material nach ähnlichen Gesichtspunkten betrachtet wurde (34, 35, 36, 37, 38, 39).

Eine *andere Methode* ist das Verfolgen der Wirkung der Schutzimpfungen. Mit ihrer Hilfe konnte *Tomcsik* (38; vgl. auch *Faragó*, 39) in 21 Städten und mehr als 200 Gemeinden Ungarns eine Beeinflussung der natürlichen Schwankungen der Epidemiewelle mittels der Schutzimpfungen beweisen. In den Komitaten, wo Impfungen stattgefunden hatten, erreichte die Epidemiewelle den Höhepunkt schneller, und die Erkrankungsziffern waren niedriger

als in denjenigen, wo jene unterblieben waren. Es sind nur die während der Einführung der Impfungen erhaltenen Resultate brauchbar; nach deren Durchführung kommt jede vergleichende Untersuchung zu spät (38).

Aus diesen Ergebnissen können wir eigentlich nur den Schluß ziehen, daß *geimpfte Individuen einen relativen Schutz gegen die Diphtherieerkrankung besitzen*. Der Krankheitsverlauf ist bei den Geimpften wesentlich milder als bei den Nichtgeimpften, und die Letalität wird auf ca. die Hälfte herabgesetzt.

Wenn eine Beeinflussung des Morbiditäts- und Letalitätsverlaufes erreicht werden soll, muß nach *Godfrey* (40) mindestens ein Drittel der Kleinkinder und die Hälfte der Schulkinder geimpft sein. Die Erfahrungen aus der letzten großen Epidemiewelle haben gezeigt, daß auch Erwachsene in einem sehr hohen Prozentsatz an den Erkrankungen beteiligt sein können. Daher ist es sicherer, auch höheren Altersgruppen und möglichst allen Kindern bis zum Pubertätsalter einen relativen Schutz gegen Diphtherie zu verleihen.

In einem durch intensive Impfungen genügend geschützten Gebiet wird die Zahl der Erkrankungen- und besonders die der Sterbefälle wesentlich vermindert, aber diese verschwinden nicht völlig. Auch wenn alle Kinder und Erwachsenen geimpft würden, wäre das Auftreten der Krankheit, ja sogar die Entstehung einer Epidemie nicht ganz auszuschalten.

Es ist bekannt, daß ein Teil der Menschen nur schlecht oder gar nicht zu immunisieren ist. Schlecht zu immunisieren sind z. B. Unterernährte, Säuglinge und kränkliche Kinder. Eine ziemlich große Gruppe der Bevölkerung (nach *Hottinger* 15—20%) besteht aus sogenannten «schlechten Antitoxinbildnern». In deren Blut ist nämlich weder nach der aktiven Immunisierung noch nach Überstehen der Krankheit genügend Antitoxin vorhanden, und die Schicksche Reaktion bleibt positiv. Es können auch mit Erfolg geimpfte Individuen erkranken, d. h. Individuen, die nach der Impfung Schick-negativ geworden sind. *Hottinger* und *Lorenz* (42) konnten nachweisen, daß ein Teil der Geimpften, deren Schick-Reaktion nach der Impfung negativ geworden ist, einige Zeit später wieder Schick-positiv reagierten. Diese sog. «antitoxinlabilen Organismen» machen denn auch ca. 15—20% der Bevölkerung aus.

Auf periodische Schwankungen der Empfänglichkeit der Bevölkerung und vielleicht auch der Virulenz des Erregers (43) deuten

die in ihrer Ursache noch ungeklärten jahreszeitlichen Schwankungen der Morbidität. Es kommen auch unspezifische, individuelle Schwankungen der Immunität vor, wie z. B. nach Überanstrengung usw., die den Antitoxinspiegel herabsetzen können. Sie haben während des Krieges, insbesondere bei Erkrankungen der Frontsoldaten (z. B. in der deutschen Armee), sicher eine große Rolle gespielt.

Ein tiefer Antitoxingehalt des Serums ist nicht unbedingt der Grund für die Entstehung der Krankheit. In *Gateshead* und *Newcastle* (England) hatten von 236 an Diphtherie erkrankten Patienten (95 voll immunisierte und 141 nicht immunisierte) 14—16% $1/20$ I. E. oder mehr Antitoxingehalt im Serum (30). Es müssen also gewisse Faktoren imstande sein, die natürliche oder erworbene «Immunität» zu durchbrechen.

Schon *Robinson* und *Marshall* (24, 44) haben darauf hingewiesen, daß eine Veränderung des dominierenden Bazillentypus, im Sinne des Vorherrschens des *Gravis-Typus*, nicht nur die Erhöhung der Letalität, sondern das Auftreten von Erkrankungen auch bei Geimpften nach sich zieht. *Ipsen* (70) und *Mortensen* (71) konnten auf Grund ihrer während der letzten Epidemie in Kopenhagen ausgeführten Untersuchungen beweisen, daß der *Gravis-Typus* bei den geimpften Erkrankten dreimal so häufig zu finden war als der *Mitis-* und der *Intermedius-Typus*. Bei den Nichtgeimpften verursachte er nur die Hälfte der Erkrankungen. Diese Feststellung würde dafür sprechen, daß der *Gravis-Typus* eine größere Fähigkeit besitzt, die Immunität zu durchbrechen, als *Mitis* oder *Intermedius*.

Der Antitoxingehalt des Serums ist nicht der alleinige Faktor der Immunität. Es können Menschen, die in unmittelbarem Kontakt mit Diphtheriekranken leben, wie z. B. Pflegerinnen mit sehr geringem Antitoxingehalt des Blutes, von der Erkrankung verschont bleiben (30). Auch Bazillenträger mit niedrigem Antitoxingehalt im Blut (unterhalb der Schickschen Schwelle) erkranken sehr häufig nicht.

Man kann aus dem bisher Gesagten zusammenfassend folgende Schlüsse ziehen: *Durch die konsequent angewendete Schutzimpfung kann man den Antitoxingehalt des Serums auf eine Schwelle erhöhen, die im Sinne der Theorie einen Schutz gegen die Erkrankung bedeutet.* Obwohl der Antitoxingehalt des Serums der wichtigste, aber nicht einzige Faktor der Immunität ist, ist das *Schutzimpfungsverfahren heute die beste Methode, um die Men-*

schen vor der Krankheit zu schützen und den Morbiditäts- und Letalitätsverlauf günstig zu beeinflussen. Nicht nur Krankheits- und Sterbefälle werden vermindert, sondern wegen des leichteren Krankheitsverlaufes werden den Geimpften die schweren und sich eventuell auf das ganze Leben auswirkenden Komplikationen erspart. Andererseits könnte man mit der Impfung aller Kinder und Erwachsenen, selbst wenn sie durchzuführen wäre, die Gefahr der Entstehung einer Epidemie nicht ausschalten.

Es existieren viele Möglichkeiten für eine epidemische Ausbreitung der Diphtherie, da 1. ein *Teil der Bevölkerung* schlecht oder überhaupt *nicht zu immunisieren* ist, 2. *die Immunität gewissen Schwankungen unterworfen ist* (den natürlichen Schwankungen einer Bevölkerungsgruppe, jahreszeitlichen Schwankungen [antitoxinlabile Organismen, unspezifische Faktoren]), und 3. auch eine bestehende *Immunität durchbrochen werden kann.*

Zusammenfassung.

Nach unserem heutigen Wissen sind es eine Anzahl von Faktoren und Bedingungen, die den Epidemieverlauf der Diphtherie beeinflussen. Die wichtigsten davon sind die folgenden:

1. *Von seiten des Menschen: Immunität*, welche A. auf natürlichem Wege: a) durch Überstehen der Krankheit, b) durch stille Feiung, oder B. künstlich, durch aktive Schutzimpfung, erworben werden kann.

2. *Von seiten des Erregers: A. Virulenz und Typus des Erregers*, B. Überwiegen einzelner Bazillentypen während einer Epidemie.

3. *Sekundäre epidemiologische Faktoren: A. Geburtenziffer* (mit Auswirkung auf die durchschnittliche Familiengröße und auf den Altersaufbau der Bevölkerung), B. Bevölkerungsdichte, C. Hygienische und Wohnverhältnisse, D. Besondere Ereignisse, wie z. B. in erster Linie Krieg mit all seinen Folgen.

4. Durch Zusammenwirken mehrerer der genannten Faktoren werden beeinflusst: A. Morbiditäts-, Mortalitäts- und Letalitätsverlauf, d. h. auch B. Frequenz, Ausbreitung und Schwere der Epidemien. C. Verteilung der Morbidität und Mortalität auf die einzelnen Altersgruppen.

5. Die epidemiologische Bedeutung vieler der genannten Faktoren ist nicht eindeutig festgelegt, wie z. B. der Wert der Schutzimpfung oder der Einfluß der verschiedenen Bazillentypen.

6. Wir müssen annehmen, daß auch heute noch unbekannte Faktoren in der Epidemiologie eine Rolle spielen.

II. TEIL.

A. Verlauf der Epidemiewelle in einzelnen Ländern Europas seit Ende des 19. Jahrhunderts.

1. Deutschland.

In Deutschland herrschte gegen Ende des letzten Jahrhunderts eine gewaltige Diphtherieepidemie. Den Höhepunkt erreichte sie in Ostdeutschland 1865, in Berlin 1868, in Hamburg 1883—1887 (vgl. *Bürgers*, 8). Die meisten Todesfälle forderte das Jahr 1893. Nachher folgte ein rasches Absinken der Mortalität. In diesen absinkenden Schenkel der Seuchenkurve fällt die Einführung der Serumtherapie. Doch haben sich in einigen Städten auch nach Einführung des Heilserums die Todesfälle vermehrt, in anderen war die Abnahme der Mortalität vor 1894 bedeutend stärker als nachher. Dieser allmählichen Abnahme der Mortalität folgte nach 1905 eine analoge Tendenz der Morbiditätskurve. Die Jahre des ersten Weltkrieges unterbrachen diesen günstigen Prozeß, und sowohl Morbidität wie Mortalität erhöhten sich ziemlich stark. Die Nachkriegsjahre brachten jedoch wieder die Abnahme der Erkrankungen mit sich.

In einzelnen Orten, wie z. B. in Düsseldorf, wurde der Tiefstand bereits 1923, im ganzen Lande erst 1926 erreicht (45). Die Jahre mit niedriger Morbidität weisen dagegen eine hohe Letalität auf. Sie steigt 1921 an und erreicht 1923 — also zur gleichen Zeit, in der die Morbidität in vielen Gegenden schon den Tiefstand erreicht hatte — den hohen Wert von 13,8% (in Königsberg 25,2%).

Seit dem zweiten Viertel dieses Jahrhunderts wurde aus fast allen Gegenden des Landes eine deutliche Vermehrung der Krankheitsfälle, besonders aber der Todesfälle gemeldet (9, 46, 47, 49, 50, 51, 52). Ein Vergleich zwischen den Zahlen der Erkrankungen und denjenigen der Todesfälle der Jahre 1926 und 1936 illustriert eindrucklich das soeben Gesagte:

TABELLE IV a *.

Jahr	Zahl der Erkrankungen		Zahl der Todesfälle	
1926	30 322	Verhältnis	1526	Verhältnis
1936	148 662	1 : 4,85	7351	1 : 4,83

* Nach Angaben von Völkerbundsstatistiken und der Gesundheitspolizei berechnet (vgl. 32).

Somit nahmen die Erkrankungshäufigkeit und die Sterblichkeit in den genannten Jahren um fast das Fünffache zu. Zu Anfang vollzog sich diese Seuchenbewegung jedoch langsam:

TABELLE IV b*.

Jahr	Zahl der Erkrankungen		Zahl der Todesfälle	
1926	30 322	Verhältnis	1526	Verhältnis
1929	50 538	1 : 1,6	3493	1 : 2,27

* Nach Angaben von Völkerbundsstatistiken und der Gesundheitspolizei berechnet (vgl. 32).

Während der ersten Jahre dieser Epidemie hat sich somit die Mortalität gegenüber der Morbidität stärker erhöht, doch ist die Letalität niedriger (4,5—5,8%) als in den an Erkrankungen viel ärmeren vorausgehenden Jahren. Nach einem kleineren Gipfel 1930 folgte seit 1931 ein steiles Ansteigen der Morbidität, die ihr Maximum 1936 erreichte. Im Gegensatz zur Periode von 1926 bis 1929 übertrifft in diesen Jahren (1931—1936) die Zunahme der Morbidität diejenige der Mortalität. Während der Jahre 1933 bis 1938 erhöht sich die Morbidität von 114 auf 220, die Letalität sinkt von 4,9 auf 3,5% (49). Die Letalitätszahlen liegen nach einigen Autoren etwas höher, doch ist auch nach diesen eine Abnahme der Letalität zu verzeichnen (33).

Die Epidemie war hauptsächlich durch zwei Besonderheiten charakterisiert: das Auftreten von besonders bösartigen, toxischen Diphtherieerkrankungen und die Veränderung der Altersverteilung der Diphtheriemorbidität.

In Berlin vermehrten sich seit 1926 die Fälle, und die Letalität stieg infolge der Häufigkeit der malignen Formen schnell an.

TABELLE V a*.

Jahr	Morbidität		Mortalität	
1925	52	Verhältnis	3	Verhältnis
1928	140	1 : 2,9	13	1 : 4,3

* Nach Angaben des Deutschen Reichsgesundheitsamtes zusammengestellt und berechnet.

Zur Illustration der besonders starken Erhöhung der Letalität sollen einige Zahlen aus dem Berliner Rudolf-Virchow-Spital angeführt werden.

TABELLE V b *.

Jahr	Letalität
1924	5 %
1925	8,7%
1926	17,4%

* Die Zahlen sind der Arbeit *Friedmanns* (53) entnommen

Die folgende Zusammenstellung zeigt die in Hamburg beobachtete Erhöhung der

TABELLE V c *.

Morbidität	Mortalität	Letalität	in den Jahren
37	2	5 %	1927
83	5	5,9%	1928
137	12	8,6%	1929
166	13	7,7%	1930

* Nach Angaben des Deutschen Reichsgesundheitsamtes zusammengestellt und berechnet.

Die Letalität erhöhte sich aber nicht überall. So sind die Letalitätsziffern in Düsseldorf besonders niedrig. In dieser Stadt traten die Diphtherieepidemien in regelmäßigen Intervallen von 13 bis 14 Jahren auf. Zur Zeit der ersten Epidemie dieses Jahrhunderts (1903) betrug die Letalität 14,3%. Nach vorübergehendem Abfall steigt sie nach Ausbruch der Epidemie von 1914 wieder auf 13,3% im Jahre 1915. Während der Epidemie von 1928 bis 1931 läßt sich eine Milderung des Genius epidemicus erkennen. Die Letalität schwankte trotz einem Wechsel im Charakter des Krankheitsbildes (Auftreten von malignen Erkrankungen) zwischen 2,5 und 4,7% (54).

Die *Altersverteilung* zeigt seit ca. 1926 eine Verschiebung gegen die älteren Altersgruppen hin. Am Anfang dieses Jahrhunderts war die Diphtherie *hauptsächlich eine Erkrankung der Kleinkinder*; sie traf *Schulkinder und Erwachsene* viel seltener. Als sich die Krankheitsfälle nach dem Tiefstand in den Jahren 1923—1926 wieder vermehrten, erkrankten auffallend häufig ältere Kinder (45, 51, 54, 55, 56, 57). In Preußen war 1929—1934 der prozentuale Anteil der 6—14jährigen Kinder an der Gesamtmorbidität dauernd im Ansteigen begriffen:

TABELLE VI *.

Jahr	Zahl der Erkrankungen	Altersverteilung (Jahre) in %				
		0—1	1—6	6—14	14—21	21 ff.
1929	37 290	4,3	38,4	34,8	9,3	13,2
1930	53 336	3,4	38,3	34,9	7,5	10,9
1931	42 934	3,7	38	42	6,4	9,6
1932	46 667	3	36,4	46	5,8	8,6
1933	53 349	2,7	34,2	48	6	8,5
1934	84 104	2,4	31,3	52	5,8	8

* Die Zahlen sind der Arbeit *Pohlen* (50) entnommen.

Der Hauptteil der Erkrankungen fällt auch in Königsberg 1930 bis 1936 auf das Schulalter (9). In Berlin hatte 1927 die Altersgruppe der 5—15jährigen mit 62,8% an der Diphtheriemorbidität Anteil (51). In Düsseldorf wurden in der Epidemie von 1928 bis 1931 auch häufig Kinder über dem 15. Lebensjahr von der Krankheit betroffen. Die folgende Zusammenstellung zeigt die Altersverteilung der Diphtherieerkrankungen in Düsseldorf zu verschiedenen Zeiten:

TABELLE VII *.

Jahr	Altersverteilung (Jahre) in %				bei einer Erkrankung von
	0—5	6—10	11—15	15 ff.	
1916—1917	49	26	11	14	1669
1929—1930	23	29	10	38	1925

* Die Zahlen sind der Arbeit *Hertel* (54) entnommen.

Während der Zunahme der Krankheitsfälle in Deutschland zeigte sich die Diphtherielage fast aller anderen europäischen Länder um vieles günstiger.

In Deutschland blieb die Epidemie von 1936 bis 1941 stationär. Somit war hier die Krankheit zu Anfang des Krieges bereits seit 12 Jahren stark verbreitet. 1941 nahm die Epidemie weiter zu. Die Mortalität erhöhte sich schon 1939, die Morbidität blieb noch eine Zeitlang unverändert. Im Sommer 1941 blieb der jahreszeitliche Abfall der Erkrankungshäufigkeit aus. Die Fälle vermehrten sich progressiv, und 1943 betrug die Morbidität 314 im damaligen Deutschland (58). Die Angaben für die Jahre 1944—1945 sind ungenau. 1946 zeigte sich eine Tendenz zur Abnahme, welche dann kontinuierlich anhielt (47 885 Erkrankungen 1949 gegenüber 245 007 im Jahre 1943).

Die Letalität erhöhte sich während der Jahre 1938—1944 um 70% von 3,5 auf 6% (59), in Hamburg 1945 sogar auf 9,6%. Es

kamen neben den toxischen Fällen viele Stenosefälle vor (20% im Jahre 1943 gegenüber 2% von 1938 bis 1941 [60]).

Die geographische Verteilung der Krankheit war während der Epidemiejahre ungleichmäßig. Der Fokus der Epidemie lag im Norden. Ende 1945 betrug die Morbidität dort (Hannover, Schleswig-Holstein) 800—1000, in Berlin 710, in Hamburg 441 und die durchschnittliche Morbidität der amerikanischen und englischen Zonen 430 bzw. 560 (58).

Neben dieser starken Zunahme der Diphtherie zwischen 1940 und 1947 hat auch eine wesentliche Verschiebung gegen die höheren Altersgruppen stattgefunden. Mit besonderer Berücksichtigung dieser Altersverschiebung hat *Eschenbach* (41) das epidemiologische Verhalten der Diphtherie in Deutschland während der Zeit von 1936 bis 1948 untersucht. Als Material seiner Arbeit dienten rund 137 000 von 48 Gesundheitsämtern gesammelte Diphtheriefälle. In allen untersuchten Bezirken konnte *Eschenbach* 1942 bis 1945 ein kontinuierliches Absinken der Schulkindermorbidität und ein fast ebenso kontinuierliches Ansteigen der Erkrankungen der höheren Altersklassen nachweisen. Der stärkste Anstieg war bei der Altersgruppe über dem 20. Lebensjahr zu beobachten. Das Verhalten der Schulkinder-Kurve wurde hauptsächlich durch die 1942 in fast allen Bezirken durchgeführten Massenschutzimpfungen beeinflusst, wobei die Beteiligung der Schulkinder im allgemeinen 90% betrug. Das Ansteigen der Erkrankungshäufigkeit bei den Erwachsenen versucht *Eschenbach* mit der Theorie von *Gottstein* (Lehre von den Epidemien, 17), d. h. mit dem Heranwachsen einer besonders anfälligen Generation zu erklären. Diese besonders empfängliche Generation sollten — nach *Dornedden* (zit. bei *Eschenbach*) — die Geburtsjahrgänge der Zeit nach dem ersten Weltkrieg bilden, welche — damals im Schulalter — 1927, dann zur Zeit des Epidemiemaximums (1936) und schließlich während der letzten Epidemie an den Erkrankungen den größten Anteil hatten. 1946 bis 1947 war auch die Säuglingsdiphtherie — ein sonst seltenes Phänomen — ziemlich häufig geworden. *Stammeler* (62) erklärt diese Zunahme mit einer durch Unterernährung bedingten Herabsetzung der Immunstoffe der Mütter, was *Ströder* und *Goebel* (63) widerlegten. Diese nehmen an, daß in den Jahren, in welchen die Not in Deutschland ihren Höhepunkt erreichte, die durch andere Infekte geschädigten Säuglinge eher für Diphtherieinfektion anfällig waren. Sie ziehen also die Möglichkeit einer Doppelinfektion in Betracht.

Zusammenfassung.

1. In Deutschland hat schon am Ende des 19. Jahrhunderts die Abnahme der *Morbidität* und *Mortalität* der Diphtherie begonnen. 2. Während des ersten Weltkrieges trat eine *Epidemie* auf. Morbidität und Mortalität erhöhten sich fast parallel. 3. Während des Tiefstandes der Morbidität (1926) war die Letalität ungewöhnlich hoch. 4. Seit 1927 wieder Vermehrung der Krankheitsfälle. Am Anfang dieser Epidemie stieg die Letalität an (hauptsächlich in Ostdeutschland), später nahm sie wieder ab, doch blieb sie im Durchschnitt von 1926 bis 1936 unverändert. 5. Die hohe Letalität war durch das Auftreten maligner Diphtheriefälle bedingt. 6. Die Serumtherapie hat bei diesen malignen Fällen keine gute Wirkung gezeigt. 7. Während dieser Epidemie fiel der ungewöhnlich hohe Anteil der älteren Schulkinder an den Erkrankungen auf. 8. 1938 stieg die Mortalität an, 1941 folgte eine starke Erhöhung der Morbidität, woraus sich bis 1948 die dritte, größte, Epidemie dieses Jahrhunderts entwickelte. Hohe Letalität, starke Erkrankungshäufigkeit der Erwachsenen und am Schluß das Vorkommen von Diphtheriefällen bei Säuglingen waren auffallende Charakteristika dieser letzten Epidemiewelle.

2. Die skandinavischen Länder.

(Norwegen, Schweden, Finnland, mit einem Anhang über Dänemark.)

Über das Vorkommen epidemischer Erkrankungen in Norwegen und Schweden sind offizielle Berichte seit der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts vorhanden. Der Morbiditätsverlauf zeigt in diesen Ländern eine gewisse Ähnlichkeit, indem die Epidemien in Intervallen von 18 bis 19 Jahren aufzutreten pflegten. So wurde Schweden 1864, 1883, 1901, 1918, Norwegen 1882, 1902 und 1918 von Diphtherieepidemien heimgesucht. Die *Mortalität* erreichte 1890 ihr Maximum in Norwegen; sie betrug 127,4 (64). Nach diesem Jahre weist sie stark abnehmende Tendenz auf. Diese begann in Schweden erst vier Jahre später, nämlich zur Zeit der Einführung der Serumtherapie. Es ist aber bemerkenswert, daß sich damals in Schweden auch das klinische Bild der Diphtherie geändert hat. Die Rachendiphtheriefälle sind gegenüber dem Befallensein des Kehlkopfes häufiger geworden (65).

Die *Letalität* ist in beiden Ländern seit 1895 sehr stark gesunken. Vor 1895 starben in Schweden noch 30%, in Norwegen 25% aller Erkrankten, 1905 nur 5 bzw. 6—8%. Diese Tendenz war in beiden Ländern kontinuierlich und unabhängig von den Epidemien. In Schweden sanken die Letalitätszahlen sogar während der Epidemiejahre.

TABELLE VIII a.

Jahr	Schweden *		Norwegen **	
	Morbidität	Letalität	Morbidität	Letalität
1918	477	7%	330	6,54%
1919	697	5%	644	6,52%

* Die Zahlen sind der Arbeit *Sourander* (66) entnommen.

** Die Zahlen sind der Mitteilung «Situation épidémiologique dans les divers pays» (67) entnommen.

Ungleich der ziemlich niedrigen Letalität in diesen beiden Ländern war diese in *Finnland* bei geringerer Erkrankungshäufigkeit sehr hoch, und zwar:

TABELLE VIII b *.

Jahr	Morbidität	Letalität
1918	153	17,5%
1919	269	11,4%

* Die Zahlen sind der Arbeit *Sourander* (66) entnommen.

Besonders ist dies der Fall nach 1927, als die Morbidität nach Ablauf der Epidemie von 1918 bis 1919 ihren Tiefstand erreicht hatte.

TABELLE VIII c *.

Jahr	Morbidität	Letalität
1927	22	21%
1928	27	16%
1929	19	24%

* Die Zahlen sind der Arbeit *Sourander* (66) entnommen.

Somit geht in Finnland mit der Abnahme der Erkrankungshäufigkeit eine Steigerung der Bösartigkeit einher. Seit 1930, in welchem Jahre die Morbidität wieder zuzunehmen beginnt, werden die Letalitätsziffern niedriger:

TABELLE IX *.

Jahr	Morbidität	Letalität
1930	27	16
1931	32	17
1932	44	15
1933	54	15
1934	84	11
1935	104	10
1936	120	9
1937	114	8

* Die Zahlen sind der Arbeit *Sourander* (66) entnommen.

In Finnland weist somit die Morbidität während der Jahre vor dem zweiten Weltkrieg eine allmähliche Erhöhung auf.

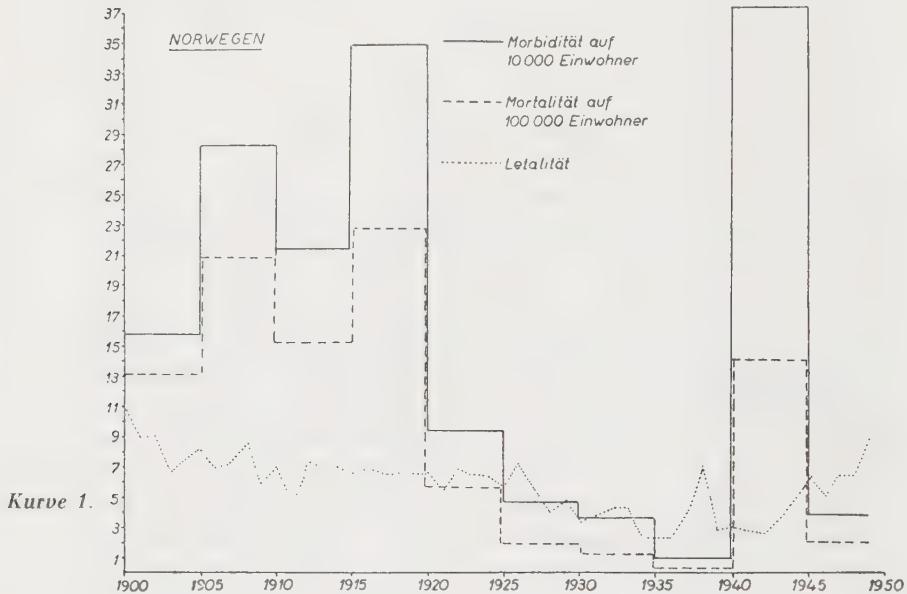
In Norwegen und Schweden hätte man auf Grund des wellenförmigen Epidemieverlaufes um die Jahre 1937—1939 einen neuen Epidemieausbruch erwarten können. 1930 wurde in beiden Ländern die ständig sinkende Epidemiekurve durch eine kleinere Erhöhung unterbrochen, jedoch sind die erwarteten Epidemien nicht aufgetreten. 1939 wiesen diese beiden Staaten die niedrigste Morbidität Europas auf. Wir finden diese günstige Morbiditätslage in Ländern, in welchen entweder nur sporadisch (Schweden) oder praktisch gar keine Impfungen (Norwegen) vorgenommen worden waren. Untersuchungen von *Strøm* ist zu entnehmen, daß 1940 in Oslo von 408 Schulkindern von 8—14 Jahren 400 und von 93 Medizinstudenten 86 Schick-positiv waren (68). Obwohl sich diese Untersuchungen nur auf eine kleine Zahl von Individuen beziehen, geben sie doch in bezug auf die Empfänglichkeit der Bevölkerung gewisse Aufschlüsse. Untersuchungen von *Bergman* und *Melin* (69) weisen darauf hin, daß in Stockholm die Empfänglichkeit der Bevölkerung von 1930 bis 1942/1943 bedeutend zugenommen hat. Die von den Autoren zuerst 1930 und dann 1942—1943 bei jeweils 1665 Individuen ausgeführten Schick-Proben fielen folgendermaßen aus:

TABELLE X.

	Altersgruppe 1—15 Jahre		Altersgruppe 16 ff. Jahre	
	1930	1942—1943	1930	1942—1943
Schick-negativ	742	494	474	280
	69,0%	44,7%	80,8%	50,2%
Schick-positiv	333	610	113	278
	31,0%	55,3%	19,2%	49,8%

* Die Zahlen sind der Arbeit von *Bergman* und *Melin* (69) entnommen.

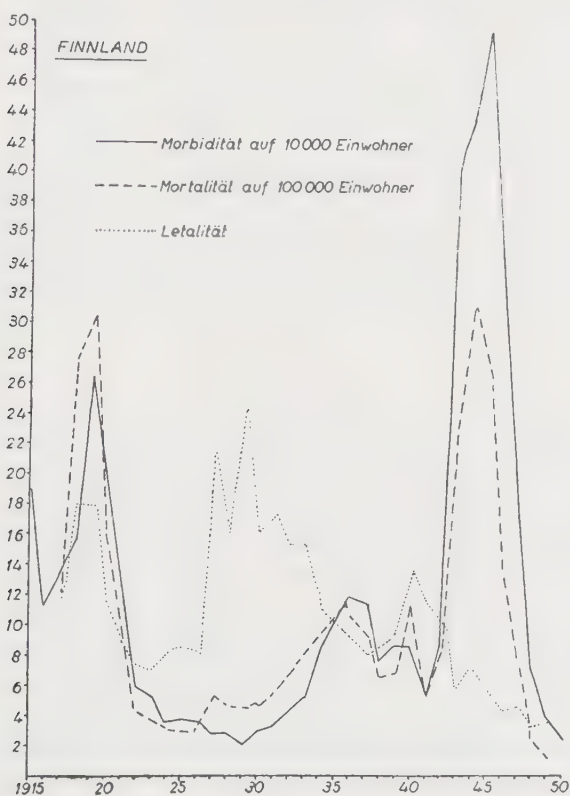
Zur Zeit der deutschen Invasion von Norwegen im Juni 1940 bedeuteten die infizierten Invasionstruppen und die Zusammenballung der Jugend durch die Mobilisierung wichtige Faktoren für die Entstehung einer Epidemie, welche in Europa im 20. Jahrhundert beispiellos dasteht.



In der ersten Hälfte 1940 wurden 14 Fälle vermerkt, in der zweiten Hälfte dieses Jahres schon 132. Die Epidemie schritt von Süden nach Norden fort. 1941 fand der erste Ausbruch in Oslo statt. In diesem Jahre wurde hier die obligatorische Schutzimpfung bei den Schulkindern eingeführt, später auch in den anderen Städten. Es wurden jedoch wegen Mangels an Impfstoff nur 15 000 Kinder geimpft (59). In der Hauptstadt betrug 1941 die Morbidität 320, in deren Umgebung 180, im Südwesten 230. In diesem Jahr betrug im allgemeinen die Morbidität der Städte das Dreifache derjenigen der ländlichen Gegenden. Im nachfolgenden Jahre wurden die Erkrankungen in den ländlichen Bezirken häufiger, dagegen relativ seltener in den Städten. Der Höhepunkt der Epidemie wurde 1943 erreicht. Die Morbidität betrug in diesem Jahr 760, auf 100 000 Individuen der Gesamtbevölkerung berechnet, und 3400 auf dieselbe Zahl der unter 15jährigen. Nach 1943 begann die Seuche abzuklingen, jedoch unter beträchtlicher Erhöhung der Letalität.

Die Seuchenwelle erreichte *Schweden* 1942, wo sie jedoch bedeutend milder verlief als in Norwegen. Die maximale Morbidität (58,9) weist 1944 eine 35,4fache Erhöhung gegenüber dem niedrigen Wert (1,69) von 1938 auf. Schweden führte erst seit 1944 die Schutzimpfungen in großem Maßstab durch, und im gleichen Jahr wurden bereits 68% aller Kinder geimpft (58). Seit 1945 fällt die Epidemiewelle steil ab. 1949 kamen nur 65 und während der ersten sieben Monate des Jahres 1950 nur 35 Erkrankungen vor.

Finnland blieb 1922—1943 von großen Epidemien verschont. Die im letzteren Jahre ausgebrochene Epidemie hat in den nachfolgenden vier Jahren 20 109 Erkrankungen gefordert. Diese Zahl bedeutet eine 5,44fache Erhöhung gegenüber der vorausgehenden Vierjahresperiode. Die Epidemie war hier also viel weniger umfangreich als in Norwegen und Schweden. Es ist möglich, daß die Bevölkerung Finnlands infolge der seit 1930 bestehenden hohen Erkrankungshäufigkeit stark latent durchseucht war, und dieser Faktor hat die größere Ausbreitung der Epidemie verhindert. Die



Kurve 2.

Todesfälle vermehrten sich weniger als die Erkrankungen; ein Zeichen dafür, daß die Epidemie relativ gutartig war. Die Letalität betrug während 4 Epidemiejahren im Durchschnitt 5,6% gegenüber einer durchschnittlichen Letalität von 13,6% in den 15 Vor-epidemiejahren. Ob dieser Unterschied im Verhalten der Letalität in den verschiedenen skandinavischen Ländern während verschiedener Zeitperioden durch das Vorherrschen einzelner Bazillentypen bedingt ist, ist möglich, aber nicht erwiesen. Erst seit 1943 wurden die Schutzimpfungen in Finnland durchgeführt. Über die Zahl der bis 1950 ausgeführten Impfungen gibt die folgende Tabelle Aufschluß.

TABELLE XI *.
In Finnland 1943—1950 gegen Diphtherie geimpfte Personen.

Jahr	Alter (Jahre)				Gesamtzahl	Zahl der Geimpften auf 100 000
	0—1	1—6	7—14	15 ff.		
1943	943	38 886	97 952	11 821	149 602	4118
1944	2 113	63 326	142 801	10 778	219 018	5962
1945	1 883	17 949	34 435	6 092	61 359	1661
1946	4 771	20 514	46 625	11 773	83 683	2839
1947	6 490	20 548	35 458	5 775	68 271	1773
1948	10 790	27 242	39 092	10 868	87 992	2249
1949	7 940	16 909	33 052	1 769	59 670	1507
1950	9 956	19 899	35 140	2 002	66 997	1671
	44 886	225 273	464 555	60 878	796 592	19,8% der Gesamtbevölkerg.

* Diese Angaben verdanke ich dem Finnischen Gesundheitsamt (Lääkintöhallitus, Helsinki), mit Ausnahme der berechneten Zahlen der letzten Kolonne.

Dänemark.

Die Morbidität zeigt vom Anfang dieses Jahrhunderts bis zu der Epidemie des ersten Weltkrieges eine langsame, nachher eine viel raschere Abnahme. Die Morbiditätswerte von 22,24 der Vorkriegsjahre 1937—1939 sind relativ niedrig, aber doch bedeutend höher als in Schweden, Norwegen, der Schweiz und den Vereinigten Staaten. Dänemark hat zwei Jahre vor Ausbruch der letzten Epidemie, im Jahre 1941, mit der Schutzimpfung begonnen. Somit war unter der Bevölkerung aller skandinavischen Länder diejenige von Dänemark zur Zeit des Epidemieausbruches 1943 am besten immunisiert. Die ungewöhnlich hohe Erkrankungshäufigkeit der Erwachsenen hat zu der Impfung auch höherer Altersgruppen Anlaß gegeben (von 1943 an).

TABELLE XII *.

*Verhältnis der an Diphtherie erkrankten Erwachsenen und Kinder
in Kopenhagen.*

Jahr	Kinder		Erwachsene
vor 1940	4—5	.	1
1945	1	:	2,5

* Die Angaben stammen aus der Arbeit *Ipsens* (70).

Die Erkrankungen nahmen von durchschnittlich 1000 Fällen pro Jahr 1937—1941 im Jahre 1944 auf mehr als das Dreifache (3353) zu. Gleichzeitig hat sich eine starke Erhöhung der Letalität, besonders während des Abklingens der Epidemie, bemerkbar gemacht (7,6 im Jahre 1944 und 4,9 zwischen 1939 und 1944).

Ipsens Untersuchungen bieten sehr wertvolle Angaben in bezug auf den *Typus des Erregers* und auch auf seine klinische Bedeutung. Vor den Epidemiejahren war der Typus III (intermedius) der häufigste Erreger der Diphtherie in Dänemark. Der Typus gravis trat in Kopenhagen erst während der Epidemiejahre häufiger in Erscheinung (70). Er war bei ca. der Hälfte aller Erkrankungen und bei der Mehrzahl der Bazillenträger nachweisbar (71). Bei den nicht geimpften Individuen waren die von den Typen gravis (I) und mitis (II) verursachten Infektionen ungefähr gleich häufig. Bei den Geimpften verursachte der *Typus gravis dreimal so viel Erkrankungen* als der Typus mitis. Bei den Patienten eines Kopenhagener Spitals war der Verlauf der Gravis-Infektionen bei den Geimpften mild, es kamen keine Todesfälle vor, bei den Nichtgeimpften betrug die Letalität der Gravis-Infektionen 19,2% (70).

Die Impfungen wurden während der letzten Jahre in folgendem Maß ausgeführt:

TABELLE XIII a *.

Jahr	Zahl der Impfungen	Jahr	Zahl der Impfungen
		Übertrag	369 000
1937	10 000	1943	660 000
1938	10 000	1944	555 000
1939	22 000	1945	334 000
1940	14 000	1946	115 000
1941	143 000	1947	96 000
1942	170 000	1948	165 000
	369 000	Total	2 294 000

* Diese Angaben verdanke ich dem Dänischen Gesundheitsamt (Medicinalstatistik Kontor, Sundhedsstyrelsen), Kopenhagen.

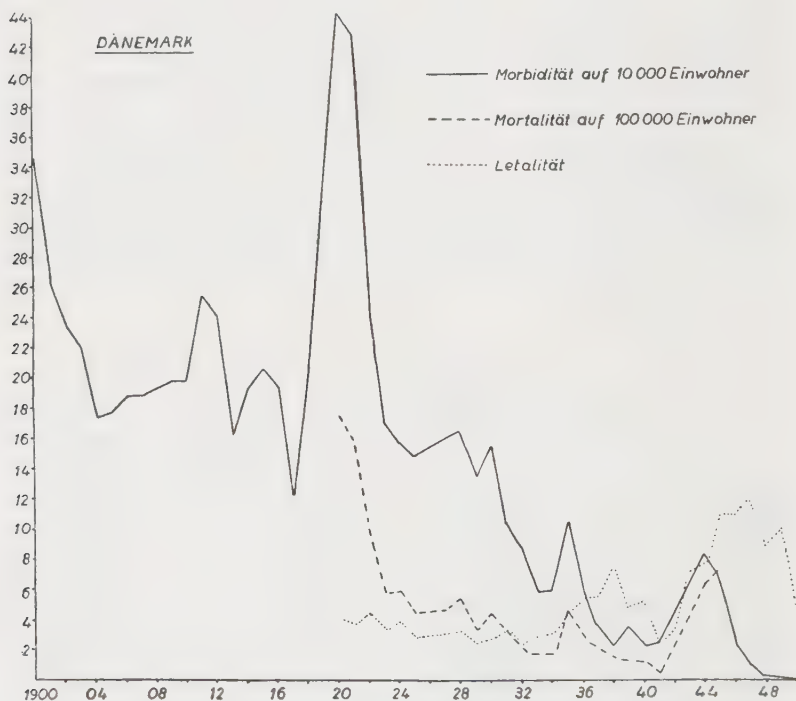
Bei einer vom Gesundheitsamt 1945 vorgenommenen Untersuchung ergab sich, daß ca. 55 % der Bevölkerung unter dem 18. Lebensjahr drei Impfungen erhalten hatte. Die Kopenhagener Bevölkerung wurde bis 1945 in folgender Altersverteilung geimpft:

TABELLE XIII b *.

Lebensjahr	%
15—20	75
21—30	58
30	25

* Die Angaben stammen aus der Arbeit *Ipsens* (70).

Die Impfungen wurden am Anfang mit Diphtherieanatoxin vorgenommen, in den letzten Jahren mit einer Mischung von Diphtherie- und Tetanusanatoxin. Bei den Erwachsenen wurde vor der Impfung häufig der Schick-Test ausgeführt.



Kurve 3.

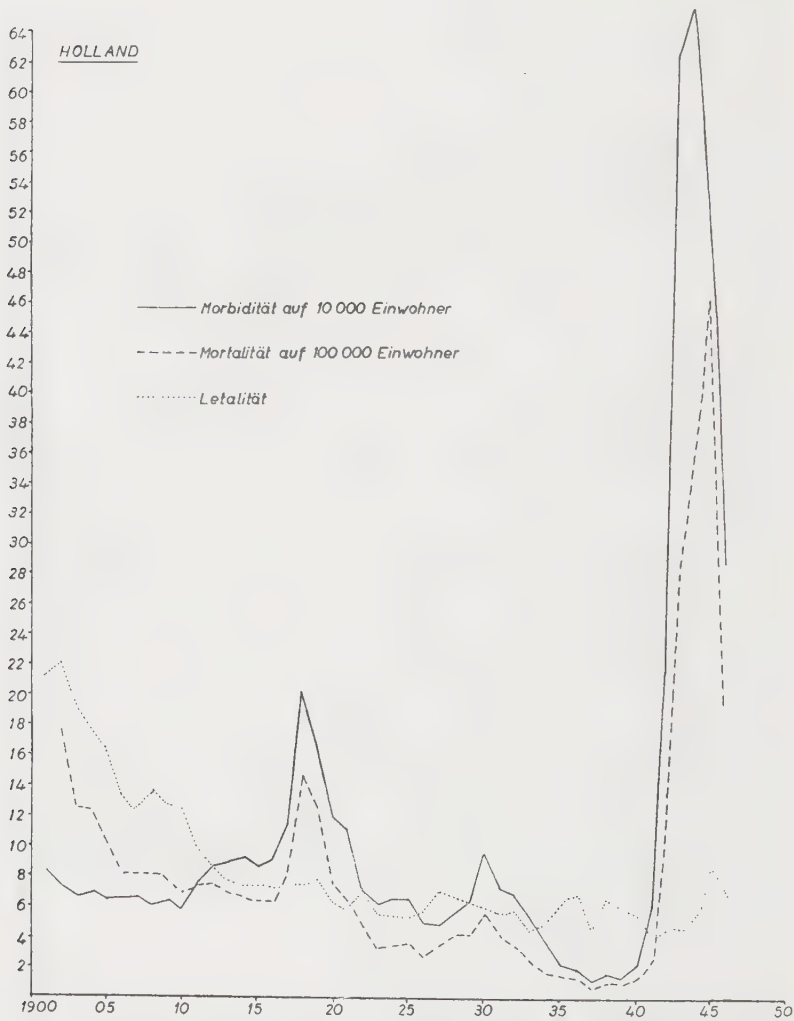
Zusammenfassung.

1. In allen skandinavischen Ländern traten in diesem Jahrhundert drei Epidemien auf. 2. Während der ersten Epidemie (1918—1920 bzw. 1919—1923) blieb die Letalität in allen Ländern unverändert oder zeigte sogar eine Abnahme. 3. Nach Rückgang der Epidemie erhöhte sich die Letalität in Finnland, sie war besonders hoch während des Tiefstandes der Morbidität. 4. 1928 bis 1930 (bzw. 1932) fand eine mäßige Zunahme der Morbidität in allen skandinavischen Ländern statt. Nach 1930 starke Abnahme der Morbidität und Mortalität in Norwegen und Schweden, weniger starke Abnahme in Dänemark, deutliche *Zunahme in Finnland*. 5. Die letzten Epidemien dieses Jahrhunderts waren in den einzelnen skandinavischen Ländern von verschiedenem Umfang und Schweregrad. — Norwegen hatte die größte Epidemie (1940 bis 1945). Impfungen wurden erst nach 1943 vorgenommen. In Schweden war die Epidemie deutlich milder gewesen (1942 bis 1943), obwohl mit intensiven Schutzimpfungen erst im dritten Jahr der Epidemie begonnen wurde (1944). — In Dänemark war die Epidemie von geringem Umfang. Die maximale Morbidität (83,8 im Jahre 1944) war kleiner als ein Fünftel der maximalen Morbidität der ersten Epidemie (440 im Jahre 1920). Zwei mögliche Gründe für dieses Phänomen sind die folgenden: a) Dänemark hat zwei Jahre vor der Epidemie mit den intensiven Impfungen begonnen, b) Die Morbidität der Vorepidemiejahre war in Dänemark bedeutend höher als in Norwegen und Schweden. 6. In Norwegen und Dänemark hat sich die Letalität während der letzten Epidemien sehr stark erhöht. 7. Finnland nimmt eine Sonderstellung ein. Während der letzten Epidemie stieg die Morbidität stark an, die Letalität nahm aber kontinuierlich und stark ab. Dagegen war die durchschnittliche Letalität in den 15 Vorepidemiejahren höher als die maximale Letalität in Norwegen und Dänemark während der Epidemie. 8. Es erkrankten während der letzten Epidemie sehr viel Erwachsene. Besonders deutlich war die Beteiligung der Erwachsenen in der Kopenhagener Epidemie, wo zur Zeit des Ausbruches ein großer Teil der Kinder bereits geimpft war.

3. Holland.

Am Anfang dieses Jahrhunderts ist in Holland eine auffallend hohe Letalität von 21,16% bei einem relativ niedrigen Morbiditätswert von 82,5 im Jahre 1901 zu finden. Für die Zeit von der Jahr-

hundertwende bis zum Ausbruch der Epidemie von 1917 bis 1921 ist der starke Rückgang der Letalität charakteristisch. Ein Jahr vor der Epidemie von 1917 bis 1921 war die Letalität nur 7,07%, die Morbidität zeigte noch denselben Wert (88,2) wie 1901. Die Epidemie des ersten Weltkrieges kulminierte 1918. Krankheits- und Sterbefälle erhöhten sich fast parallel. Seit dem Abklingen dieser Epidemie bis zum Auftreten der zweiten, viel größeren, sind



Kurve 4.

Konstruiert nach den Hoogedorns Arbeit (5) entnommenen Ziffern.

22 Jahre verflossen. Während dieser Periode schwankt die Letalität zwischen 4,4 und 6,7%. Das Vorkommen der Krankheit wurde aber immer seltener, außer einer Häufung der Fälle 1930.

Die Epidemie der vierziger Jahre, welche, genau wie in Norwegen, bereits im Jahre der deutschen Invasion ausbrach, war eine der signifikantesten Episoden der großen europäischen Epidemiewelle. Sie tobte während sieben Jahren und forderte insgesamt 220 000 Erkrankungen und 13 000 Todesfälle. Allein im November 1943 kamen fast 8000 Erkrankungen vor (58). Die Morbidität betrug in diesem Jahr 623. Im Frühjahr 1944 waren wöchentlich fast zweimal soviel Erkrankungen gemeldet als während der Vorkriegsjahre jährlich. Die Letalität der Vorkriegsjahre wurde schon 1945 übertroffen (8,53) und stieg später weiter an.

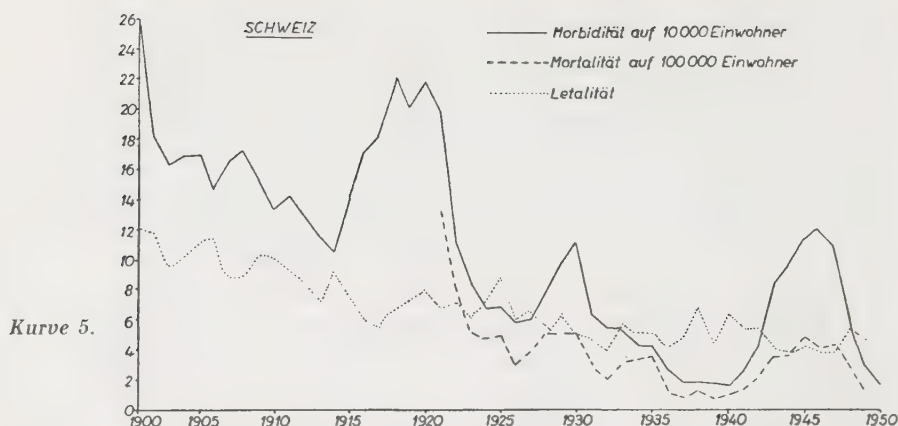
Es wurden keine obligatorischen Impfungen vorgenommen. Doch sind ziemlich viele Kinder vor dem Krieg geimpft worden, ca. 30% der Kinder zwischen sechs Monaten und zwölf Jahren. Während der Kriegsjahre wurden die Impfungen gezwungenermaßen nur in geringem Umfang ausgeführt; man nahm sie erst 1945 wieder intensiv auf.

Zusammenfassung.

1. Am Anfang des Jahrhunderts war die Letalität in Holland sehr hoch, die Morbidität dagegen relativ niedrig. 2. Seit 1900 traten drei Epidemien auf: a) während der Epidemie von 1916 bis 1921 blieb die Letalität unbeeinflusst, b) 1930: die Erhöhung der Morbidität und Mortalität war nicht sehr stark, die Letalität nahm etwas ab, c) 1940 breitete sich die größte Epidemie des Jahrhunderts aus, wobei auch die Letalität anstieg. 3. Das Befallensein der Erwachsenen während der letzten Epidemie in Holland war auffallend stark (59% aller Erkrankten waren älter als 15 Jahre), besonders in Gegenden, wo die Morbidität vor der Epidemie besonders niedrig war. Nach *Hoogendorn* (5) spielt bei der Beeinflussung der Altersverteilung die Familiengröße eine wichtigere Rolle als die Bevölkerungsdichte.

4. Die Schweiz.

Die letzte Epidemie des 19. Jahrhunderts dauerte von 1898 bis 1902. Nachher nimmt die *Morbidität* bis zu der Epidemie von 1917 bis 1920 sehr langsam ab. 1902 betrug sie 182, und 148 im Durchschnitt zwischen 1902 und 1916. Die Abnahme der *Letalität* war viel steiler. Sie ging von 12,1 (1902) auf 6,8 (1910) zurück. Die Epidemie von 1917 bis 1920 erreichte rasch ihr Maximum im

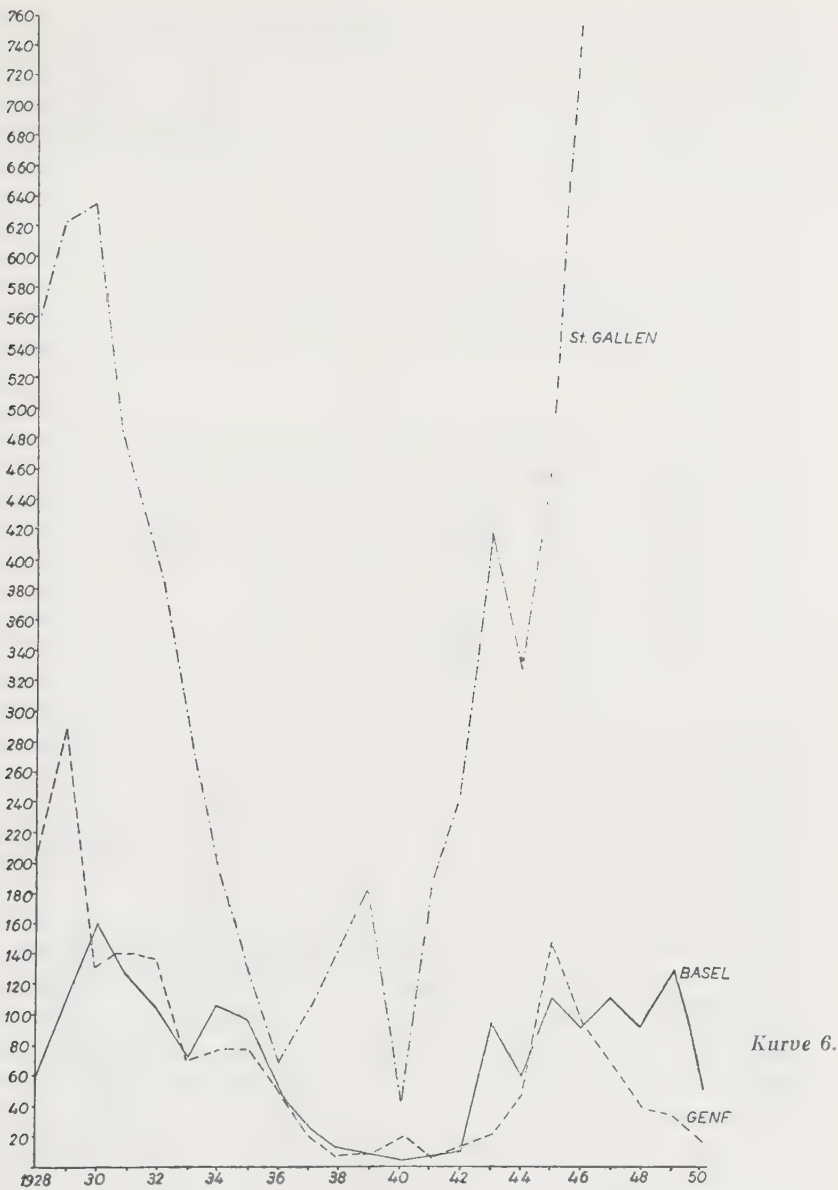


Jahre 1918, ihr Abklingen war langsamer. Der Morbiditätswert der Vorepidemiezeit wurde erst 1922 wieder erreicht. Während des Höhepunktes der Epidemie 1918 betrug die Morbidität 221, im Durchschnitt der drei Epidemiejahre 212, gegenüber dem Durchschnitt von 130 der fünf Vorepidemiejahre. Die seither deutlich sinkende Morbiditätskurve erreichte ihren Tiefstand 1926 mit dem Wert von 58. Die *Letalität* wies während dieser Jahre keine Erhöhung auf, nur 1925 lag sie mit 8,7% leicht über dem Durchschnittswert.

Eine neue Epidemiewelle fällt auf die Jahre 1929—1930. Die maximale Morbidität des Jahres 1930 betrug 112, die Durchschnittsmorbidität der Epidemiejahre 114 gegenüber 64,6 in den fünf Vorepidemiejahren. Die Abnahme der Erkrankungshäufigkeit und der Sterblichkeit war nach diesen Jahren steiler als nach der Epidemie von 1917 bis 1920, und dies nicht nur in Genf, wo die Schutzimpfung im Vorschulalter seit 1932 obligatorisch ist, sondern auch in der ganzen Schweiz.

Die durchschnittliche Letalität betrug zwischen 1931 und 1941 5,12%.

1942 nimmt im ganzen Lande eine neue Epidemie ihren Anfang, sowohl in den Kantonen, wo geimpft, wie auch in denjenigen, wo nicht geimpft worden war. In Bern wurde das Maximum 1943 erreicht; es kamen 273 Fälle vor. Eine so hohe Erkrankungszahl war seit 20 Jahren nicht vermerkt worden. Die *Letalität* betrug bei 335 vom Januar 1943 bis April 1944 vorgekommenen Fällen nur 1,19%, obwohl von den Erkrankten nur 13 geimpft waren. (In Bern waren nur 3% der Bevölkerung zur Zeit der Epidemie geimpft [72]). In St. Gallen waren 1943 schon $\frac{1}{2}$ der unter 15jäh-



rigen Kinder geimpft, trotzdem kam es 2—3 Jahre nach der Impfung zu einem Epidemieausbruch. 1946 sind 775 Erkrankungen in St. Gallen vorgekommen gegenüber 41 im Jahre 1940, dem Jahr des Tiefstandes. Die Letalität betrug bei 312 Fällen des Kinderspitals in St. Gallen 3% bei den Geimpften und 7,4% bei den Nichtgeimpften (73). In Genf trat auch eine Epidemie auf, ob-

wohl die Impfung der Kinder im Vorschulalter obligatorisch war. 1945 kamen hier 148 Fälle vor gegenüber 7 im Jahre 1941, dem Jahr des Tiefstandes.

In der ganzen Schweiz vermehrten sich die Fälle seit 1942, die maximale Morbidität wurde 1946 erreicht. Sie betrug

TABELLE XIV *.

23,8	während fünf Vorepidemiejahren im Durchschnitt
103	während der fünf Epidemiejahre im Durchschnitt
119	im Jahre 1946.

* Nach den offiziellen Angaben des Eidgenössischen Gesundheitsamtes, Bern, berechnet.

Im Gegensatz zu andern Ländern war die *Letalität* während der fünf Epidemiejahre mit durchschnittlich 3,96% niedriger als die der Vorepidemiejahre mit 5,61%. Während 1944—1945 wurde ca. $\frac{1}{3}$ aller Kinder geimpft (31). Die Morbiditätswerte der Vorepidemiejahre wurden 1949 wieder erreicht.

Die *Altersverteilung* zeigt auch in der Schweiz eine Verschiebung gegen die höheren Altersgruppen. Zwischen 1896 und 1898 kamen ca. zwanzigmal so viele Erkrankungen bei den 0—5jährigen vor als 1949. In Basel entfielen zwischen 1875 und 1919 von 1290 Erkrankungen 888 (68,8%) auf diese Altersgruppe (73). Die absoluten Erkrankungszahlen geben aber nur einen relativen Beweis für die Altersverschiebung, da die Zusammensetzung der Bevölkerung sich während der Jahrzehnte verändert hat, indem relativ mehr Erwachsene und weniger Kinder leben.

Infolge der geringen Morbidität und verlangsamten Durchseuchung bestehen in der Schweiz schlechte Immunitätsverhältnisse. Ein Hinweis hierauf sind die Ergebnisse der 1943 bei den Medizinstudenten der Universität Zürich und bei den Angestellten des Kantonsspitals Zürich vorgenommenen Untersuchungen. Von den untersuchten 222 Personen waren 166 = 74,5% Schick-positiv (74).

Zusammenfassung.

1. Es traten in der Schweiz während des 20. Jahrhunderts drei Epidemien auf. 2. Unabhängig vom Morbiditätsverlauf hat die Letalität seit Ende des letzten Jahrhunderts ohne wesentliche Schwankungen abgenommen. 3. Während der letzten Epidemie vermehrten sich die Krankheitsfälle auch in Gegenden, wo geimpft wurde. Die Letalität blieb überall niedrig. 4. Die Altersverschiebung ist auch in der Schweiz zu beobachten.

5. Großbritannien.

a) *England*: Die Analyse des Diphtherieverlaufes in den bisher besprochenen Ländern zeigte, daß die *Morbidität* während Jahrzehnten deutlichen Schwankungen unterworfen war. In England hingegen wiesen die Morbiditätsziffern während der langen Zeitdauer von 1911 bis 1941 keine bemerkenswerten Unterschiede auf, waren aber ständig ziemlich hoch. Außer einer mäßigen Erhöhung der Krankheitshäufigkeit in den Jahren 1920 und 1930 kam es in diesem Jahrhundert nicht zu einer eigentlichen Epidemie. Die Morbiditätszahlen von 1911 bis 1941 sind in der folgenden Tabelle angegeben:

TABELLE XV *.

Jahr	Morb.	Jahr	Morb.	Jahr	Morb.	Jahr	Morb.
1911	132	1919	150	1927	133	1935	160
1912	124	1920	186	1928	155	1936	142
1913	139	1921	176	1929	154	1937	149
1914	161	1922	137	1930	184	1938	157
1915	152	1923	105	1931	126	1939	114
1916	150	1924	107	1932	108	1940	110
1917	128	1925	123	1933	118	1941	121
1918	131	1926	131	1934	170		

* Nach Russel (29) ergänzt.

Dieses Verhalten der Morbidität ändert sich 1941, in welchem Jahr sie steil abzunehmen beginnt. Diese Erscheinung fällt zeitlich mit der beschriebenen drohenden Zunahme der Erkrankungen in einigen anderen Ländern Europas zusammen. Die Abnahme in den folgenden acht Jahren war so bedeutend, daß die Morbidität 1947 nur 13 betrug gegenüber 121 im Jahre 1941.

Die *Mortalität* weist seit 1890 eine kontinuierlich abnehmende Tendenz auf. Die Abnahme betrug jedoch nur 60% in 40 Jahren (24). Seit 1941 beschleunigt sich dieser Prozeß, was sowohl durch die Abnahme der Morbidität wie auch der Letalität bedingt war. Die Letalität ist in vier Jahren von 5,2% (1941) auf 3,2% (1945) gesunken.

Dieser Sturz im Morbiditäts- wie im Mortalitätsverlauf beginnt im selben Jahr, in dem die allgemeine Schutzimpfung in England offiziell eingeführt wurde. Vor 1941 war nur in einigen Städten mit Impfen angefangen worden. So wurden bis 1936 in London 6%, in Chester 45%, in Birmingham 35% aller Kinder gegen die Diphtherie aktiv immunisiert (35). Seit 1941 wurden im ganzen Lande im Rahmen der intensiv ausgeführten Impfkation

bis 1945 50%, bis 1950 72% aller Kinder unter dem zweiten Lebensjahr geimpft (75).

Auch in England zeigen die Schulkinder und Erwachsenen in diesem Jahrhundert einen stärkeren Anteil an Gesamterkrankung und Mortalität, als dies früher der Fall war. Auf der durchschnittlichen *Mortalität* der einzelnen Altersgruppen während der Jahre 1906—1910 basierend, illustrierte *Russel* (29) sehr eindrucklich die Verschiebung der Altersverteilung während der darauf folgenden Perioden.

TABELLE XVI*.

Jahre	Lebensalter (Jahre)						
	0—1	1—2	2—3	3—4	4—5	5—10	10—15
1906—1910	100	100	100	100	100	100	100
1916—1920	80	80	88	88	42	102	138
1926—1930	63	54	53	49	55	71	113
1936	47	26	49	51	64	90	138

* Nach *Russel* (29).

Es wurde versucht, für dieses Phänomen einen Anhaltspunkt zu finden. *Martin* (76) hat auf Grund seiner Untersuchungen in London darauf hingewiesen, daß diese Veränderung der Altersbeteiligung nur in den Armenvierteln der Stadt aufgetreten ist. Diese Erscheinung findet nach seiner Meinung ihre Erklärung in erster Linie im Kleinerwerden der durchschnittlichen Familiengröße und in der Verbesserung der Wohn- und hygienischen Verhältnisse. So kommt es nun häufiger als früher vor, daß Kinder dieser sozialen Gruppen das Schulalter erreichen, ohne vorher mit der Krankheit in Kontakt gekommen zu sein. Dies hat eine größere Krankheitsanfälligkeit der Kinder während der Schuljahre zur Folge. *Picken* (77) behauptet dagegen, daß die erhöhte *Mortalität* der älteren Altersgruppen vorwiegend durch die Zunahme der Letalität infolge der Virulenzsteigerung des Erregers entstanden sei.

Es wurden in der letzten Zeit in England Untersuchungen zur Identifizierung des dominierenden Bazillentypus vorgenommen. Diese haben ergeben, daß derjenige in England und Wales während 1941 der Typus gravis war. 14 von 20 Emergency Public Health- und Associated-Laboratorien fanden in 40,8 bis 84,2% aller Infektionen den Gravis-Typus (29). Von sieben Laboratorien, die 1940 und 1941 Typenbestimmungen vorgenommen haben, konnten sechs deutliche Unterschiede in der Typenverteilung der Infektionen im

Jahre 1941 gegenüber 1940 feststellen. *Russel* nimmt an, daß dieser Wechsel des Typusvorkommens innerhalb derselben Region irgendwie in Zusammenhang steht mit oder abhängig ist von der Zahl der empfänglichen Kinder in der betreffenden Bevölkerungsgruppe. Es hat sich nämlich gezeigt, daß in Städten, wo 1940 nur ein kleiner Prozentsatz der Kinder künstlich immunisiert war (in Liverpool 5,7%, Leeds 16,4%), der Typuswechsel von Mitis zu Gravis stattfand, in Oxford, wo 1940 48,1% der Kinder geimpft war, dagegen von Gravis zu Intermedius und Mitis. Es wäre also nach *Russel* möglich, daß der Typus mitis dominiert, wenn die Zahl der geimpften Kinder hoch ist, und der Typus gravis, wenn ihre Zahl niedrig ist. Wir möchten hier aber zwei eindrucksvolle Beispiele aufführen, die gegen diese Behauptung von *Russel* sprechen könnten. Das eine ist dasjenige der Kopenhagener Epidemie. Die aktive Schutzimpfung der Kinder hat in Kopenhagen im September 1941 begonnen, und zwar mit solcher Intensität, daß bis 1945 95% der 2—5jährigen und 75% der 15—20jährigen geimpft waren. Trotzdem hat der Typus gravis, der bis 1941 in Dänemark sehr selten vorkam, in der Kopenhagener Epidemie mehr als 50% der Diphtherieerkrankungen verursacht (*Ipsen*, 70). Auch in Rußland hat das Auftreten des Gravis-Typus, parallel mit der Erhöhung der Morbidität, sehr deutlich zugenommen (seit 1937). Obwohl der Prozentsatz der geimpften Kinder bis 1945 auf 80 bis 90 gestiegen ist, war 1943—1944 nicht nur ein Morbiditätsmaximum, sondern in ganz Rußland eine deutlich zunehmende Häufigkeit der Gravis-Infektionen zu vermerken (27).

Um objektiv zu bleiben, darf man aber die Tatsache nicht außer acht lassen, daß die für Rußland (*Deutschman*, 27) angeführten Beobachtungen im Gegensatz zu den oben erwähnten Beispielen nicht aus Epidemiejahren stammen.

b) *Irland und Schottland*. Während der Abnahme der Erkrankungen in England (seit 1941) sind in Schottland und auch im neutralen Irland Diphtherieepidemien ausgebrochen. Diese traten nach einer Periode auf, in welcher Morbidität und Mortalität zurückgegangen waren. Die Morbidität steigt in Schottland 1940 an (15 069 Erkrankungen gegenüber 9476 im Jahre 1939) und fällt 1942 wieder ab. 1949 kamen nur 1480 Erkrankungen und 14 Todesfälle vor.

Im Rahmen der 1941 begonnenen Impfaktion wurden bis 1950 50% der Kinder unter dem 5. und 66,1% unter dem 2. Lebensjahr geimpft (75). Ein *Drittel* aller Erkrankungen kam in Schottland

bei den Geimpften vor. Die Letalität betrug bei diesen nur 0,4 gegenüber 3,8 bei den Nichtgeimpften (78).

Die Epidemien in Irland waren von größerem Umfang. Gegenüber 1447 im Jahre 1941 kamen 1944 5107 Erkrankungen vor. Die vier Jahre lang anhaltende Epidemie ist 1946 abgeklungen, und 1949 traten nur insgesamt 173 Erkrankungen mit 10 Todesfällen auf.

Zusammenfassung (England, Irland und Schottland).

1. Während dieses Jahrhunderts kamen keine Epidemien in England vor, aber die Morbidität war ständig hoch. 2. 1941, gleichzeitig mit der Einführung der Schutzimpfungen, beginnt eine steile Abnahme von Morbidität und Letalität. 3. Eine Verschiebung des Morbiditäts- und Mortalitätsmaximums in die höheren Altersgruppen hat auch in England stattgefunden. 4. Von 1900 bis 1936 hat sich die Mortalität der 10—15jährigen um 38% erhöht, diejenige aller jüngeren Altersgruppen ist dagegen zurückgegangen. 5. Vor 1940 waren in England nur sehr wenig Kinder geimpft. Die Altersverschiebung ist somit schon vor der Einführung der Schutzimpfung eingetreten. 6. Die Letalität hat im Laufe des Jahrhunderts kontinuierlich abgenommen. Es ist daher unwahrscheinlich, daß die erhöhte Mortalität der älteren Jahrgänge durch erhöhte Virulenz bedingt ist. 7. In Schottland und Irland war der Epidemieverlauf anders als in England. Während des zweiten Weltkrieges traten in beiden Ländern Epidemien auf. 8. Ein *Drittel* aller Erkrankungen kam in Schottland bei Geimpften vor (Epidemie 1940—1943).

B. Verlauf der Epidemiewelle in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Kanada seit Ende des 19. Jahrhunderts.

a) *USA.*: Aus gewissen Staaten der USA existieren weit zurückgehende Berichte über Vorkommen und Mortalität der Diphtherie. Auf Grund dieser Angaben können wir eine schon *vor der Einführung der Serumtherapie in Erscheinung getretene deutliche Abnahme der Mortalität nachweisen* (Massachusetts 1876, Michigan 1885, New York 1890). Von 1895 bis 1920 ist die Abnahme der *Mortalität* dann deutlicher, während die *Morbidität* sich nicht verändert hat (80). Von 1917 bis 1923 nehmen die Krankheitsfälle im ganzen Lande etwas zu. Nach dem Ablauf dieser Epidemiewelle beginnt in fast allen Staaten Amerikas ein steiler *Abfall* der *Morbidität* und der *Mortalität*. In der Stadt New York fällt diese Periode mit der Einführung und immer ausgedehnteren Anwendung

der Schutzimpfungen zusammen. Bis 1928 wurde bei 58% aller New Yorker Schulkinder die Schutzimpfung gegen Diphtherie durchgeführt. Doch war die Abnahme der Mortalität während dieser Periode kaum größer als vorher. Sie ist während der Jahre 1910 bis 1919 von 36 auf 23 (Abnahme 36%) und von 1920 bis 1929 von 19 auf 11 (Abnahme 42%) gesunken. *Russel* (29) fand die Erklärung dieser Erscheinung darin, daß die Gruppe der Kinder unter dem 15. Lebensjahr in New York zwischen 1925 und 1930 zu 69,5% aus Kleinkindern bestand, die bis 1920 der Impfung gar nicht teilhaftig geworden waren. Seit 1929 hat die regelmäßige Schutzimpfung auch der Kleinkinder stattgefunden; während der Jahre 1929 bis 1940 wurden 60% aller Kleinkinder geimpft. Darauf zeigten die *Morbiditäts*-, aber ganz besonders die *Mortalitäts*statistiken eine ausgesprochene Abnahme der Diphtheriefälle:

TABELLE VII*.

Jahr	Morbidität	Mortalität	Letalität ‰
1926	116	8	6.89
1927	204	12	5.8
1928	160	11	6.8
1930	54	3	5.5
1931	56	3	5.3
1932	50	3	6
1938	9	0,3	3,3
1939	7	0,3	4,28
1940	5	0,1	2

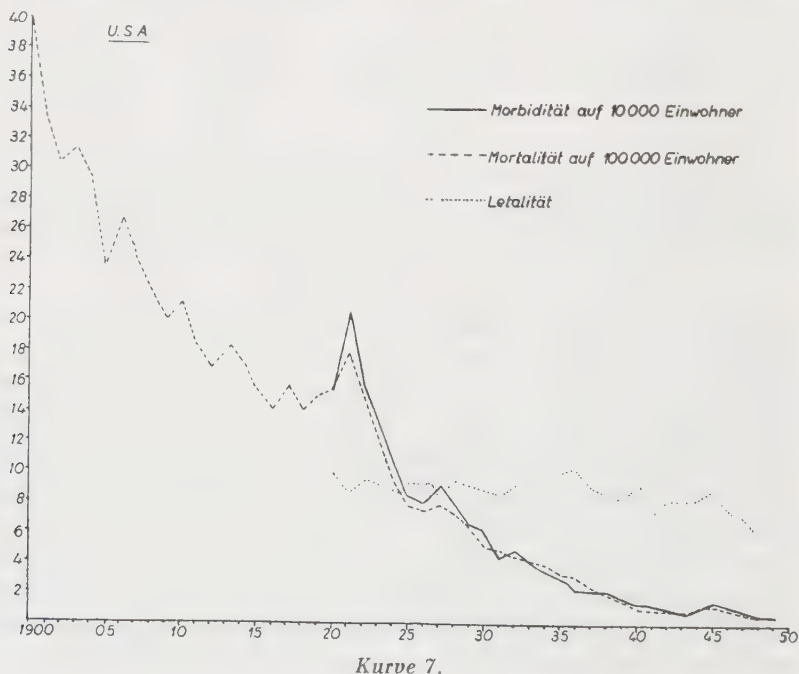
* Nach Statistiken der Stadt New York. Die Morbiditätszahlen stammen aus *Russels* Arbeit (29), und die Angaben in bezug auf die Mortalität verdanke ich der Federal Security Agency, Publ. Health Service, Nat. Office of Vital Statistics, Washington (D. C.).

Die New Yorker Statistiken werden häufig als Beweis dafür angeführt, daß die Massenschutzimpfungen instande sind, den Diphtherieverlauf günstig zu beeinflussen. Man kann aber berechtigte Kritik an all den Äußerungen üben, die aus einem Vergleich der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken vor und nach den Impfungen die Wirksamkeit der Schutzimpfungen beweisen wollen. Diese Meinung wird besonders von *Friedmann* (47) vertreten, der darauf hinweist, daß gleichzeitig mit dem Rückgang der Diphtherie auch andere Infektionskrankheiten, wie Typhus und Scharlach, seltener vorkommen. Aber auch in den Vereinigten Staaten selber wird 1940 von *Doull* (79) die Feststellung gemacht, daß sehr

wahrscheinlich «andere Ursachen als die Immunisation die ausschlaggebenden Faktoren für die Reduktion der Diphtheriemorbidität waren». Es ist auch eine bemerkenswerte Erscheinung, daß, obwohl die Häufigkeit der Impfungen in den einzelnen Staaten und Gegenden sehr unterschiedlich war, die Abnahme von Morbidität und Mortalität im ganzen Lande gleichzeitig begonnen hat (1925—1927 [80]). *Lucia* (80) zeigte 1936 Analogien des Morbiditäts- und Mortalitätsverlaufes in zwei Städten. In der einen wurde die aktive Immunisierung schon seit Jahren durchgeführt (*Providence, R. I., Richmond, Va.*), in der anderen wurden nur einzelne Kinder geimpft (*San Francisco, Cal.*).

Die zwischen 1927 und 1940 erwarteten zwei Epidemien blieben *nicht nur in den Vereinigten Staaten* aus, sondern auch in *Norwegen* und *Schweden*, in welchen Ländern *keine Impfungen* vorgenommen wurden. Die Folgerung läßt sich somit nicht vermeiden, daß das steile Absinken von Morbidität und Mortalität in den Vereinigten Staaten nicht allein den Schutzimpfungen zu verdanken ist.

Während des zweiten Weltkrieges kamen in den Vereinigten Staaten nur lokale Epidemien vor. Das Jahr 1943 wies hier eine noch nie erreichte niedrige Morbiditätsziffer auf. Nach diesem



Minimum folgte 1945 ein Ansteigen der Morbidität um ca. 40%, hauptsächlich infolge der im Süden und Südwesten aufgetretenen Krankheitshäufungen. Diese Morbiditätserhöhung, welche nur vorübergehend war, darf nach *Collins* und *Anderson* (80) bloß als Fluktuation der residuellen Diphtherie, also als sekundäre Schwankung der Diphtheriewelle angesehen werden.

Die Altersverteilung hat sich während der zwei letzten Jahrzehnte in mehreren Staaten der USA. in verschiedenem Maße geändert. Es war eine Zunahme des Anteils der Altersgruppe über 20 Lebensjahre zu beobachten. Gleichzeitig hat sich auch eine betonte Erhöhung der Mortalität der älteren Altersgruppen bemerkbar gemacht, insbesondere in den nördlichen Staaten. Die bemerkenswerteste Erscheinung ist aber die Zunahme der Letalität bei den höheren Altersgruppen (82).

b) *Kanada*: In Kanada verläuft die Diphtherie sehr ähnlich wie in den Vereinigten Staaten. Nach den 1925—1928 eingeführten Massenschutzimpfungen wurde ein steiler Rückgang von Morbidität und Mortalität beobachtet, insbesondere in jenen Städten, in welchen man die Schutzimpfungen sehr intensiv durchgeführt hatte.

TABELLE XVIII.

Stadt	1930		1934	
	Morbid.	Mortal.	Morbid.	Mortal.
Hamilton	97	6	10	0,6
Ontario	97	6,1	10	0,6
Toronto	164		3,5	0

Während des zweiten Weltkrieges trat keine Epidemie auf. Obwohl lokale Krankheitshäufungen vorgekommen sind, blieb der Durchschnitt der jährlichen Erkrankungszahlen während dieser Zeit unter derjenigen der Periode 1928—1930.

Zusammenfassung (USA. und Kanada).

1. Die Mortalität ist in den Vereinigten Staaten schon vor der Serum-Zeit deutlich zurückgegangen. Nach Einführung der Serumtherapie war diese Abnahme noch betonter. 2. Die Morbidität hat in diesem Jahrhundert auch sehr deutlich abgenommen. Mit Ausnahme der kleinen Epidemien von 1917 bis 1923 und 1946 traten keine solchen auf. 3. Die Abnahme der Morbidität war seit 1925 sehr deutlich und in allen Staaten nachzuweisen; gleichgültig, ob man intensiv (wie in *Providence*) oder nur sporadisch (wie in *San*

Francisco) geimpft hatte. 4. Die Letalität blieb von 1920 bis 1946 ungefähr auf gleicher Höhe (zwischen 8 und 10%). 5. Der Diphtherieverlauf in Kanada zeigt eine weitgehende Ähnlichkeit mit demjenigen in den Vereinigten Staaten.

Zusammenfassung.

Die am Ende des 19. Jahrhunderts begonnene Abnahme der Diphtheriemorbidität und -mortalität hat, wenn auch von Exazerbationen zeitweise unterbrochen, seither angehalten. Die *Abnahme der Letalität* war *signifikant*, aber nicht immer kontinuierlich, ja noch während des letzten Jahrzehntes hat sie sogar in manchen Ländern zugenommen, wenn auch nur vorübergehend.

In den meisten der besprochenen Länder traten im 20. Jahrhundert *drei* Epidemien auf. Diese fallen nicht nur zeitlich ungefähr zusammen, sondern die ersten zwei Schübe waren auch in ihrem Umfang einander ähnlich. Der zweite (um 1930) verlief dabei in allen Ländern viel milder als der erste (zur Zeit des ersten Weltkrieges).

In allen besprochenen Ländern hat sich die *Altersverteilung* der Diphtheriemorbidität im 20. Jahrhundert gegenüber dem 19. verändert. Die Diphtherie ist heute nicht mehr eine ausgesprochene Kinderkrankheit; es werden auch häufig ältere Schulkinder und Erwachsene befallen. Als Hauptursachen dieser Veränderung dürften die Verlangsamung der Durchseuchung und die Impfung der jüngeren Altersgruppen angesehen werden.

Neben den oben erwähnten Ähnlichkeiten gestaltet sich der Diphtherieverlauf der einzelnen Länder im einzelnen dennoch recht verschieden, so besonders deutlich in England gegenüber den kontinentalen Ländern. Die Diphtherie blieb in England bis 1941 endemisch. Die Letalität hat dort seit Ende des letzten Jahrhunderts kontinuierlich abgenommen, während sie in gewissen kontinentalen Ländern zeitweise einen sehr starken Anstieg zeigte (z. B. Deutschland und Finnland um die Mitte der zwanziger Jahre, in den nördlichen Ländern während der letzten Epidemien [1940]). In den Vereinigten Staaten war der Rückgang der Diphtherie besonders nach 1925 ausgesprochener und vor allem kontinuierlicher als in den europäischen Ländern. Die Letalität blieb dagegen in den Vereinigten Staaten von 1920 bis 1945 praktisch unverändert und höher als der europäische Durchschnitt.

Ungleich dem vorausgehenden Jahrhundert, in dem die Diphtherie nur ihren natürlichen Gesetzen folgte, war ihre Epidemio-

logie in den letzten 50 Jahren von *künstlichen Faktoren* beeinflusst. Bis Ende des letzten Jahrhunderts fehlte eine spezifische Therapie der Diphtherie, und das Verfahren der künstlichen Immunisierung war noch nicht bekannt. Die *Serumtherapie* kam erst in diesem Jahrhundert zur regelmäßigen Anwendung. Die *Schutzimpfung* ist noch viel jüngeren Datums, und auch heute ist sie nicht so allgemein verbreitet wie die Serumtherapie. Dennoch haben *diese beiden künstlichen Faktoren den Diphtherieverlauf* bereits *sehr stark* beeinflusst.

Die Serumtherapie hat neben anderen Faktoren auf die *Letalität* eine günstige Wirkung gehabt. Ihr Wert ist allerdings infolge der leider oft erfolglosen Anwendung des Heilserums bei toxischen Diphtherieerkrankungen etwas eingeschränkt.

Die *aktive Immunisierung* gegen die Diphtherie fand im zweiten Viertel unseres Jahrhunderts in den *Vereinigten Staaten* eine ständig zunehmende, in Europa dagegen eine viel weniger ausgedehnte Anwendung. Als prophylaktische Maßnahme hat sie besonders den *Morbiditätsverlauf* beeinflusst. Ihre günstige Wirkung auf die Letalität ist aber auch bewiesen.

Während der letzten europäischen Epidemie hat sich bereits gezeigt, daß in Ländern, in denen die Impfung der Bevölkerung obligatorisch oder fakultativ sehr ausgedehnt war, keine, oder nur kleine Epidemien aufgetreten sind. Ob Amerika sein Verschontbleiben von Diphtherieepidemien vor allem der Schutzimpfung zu verdanken hat, ist nicht leicht zu beweisen. Wahrscheinlich werden die kommenden Jahrzehnte zur Frage der Auswirkung der Schutzimpfungen auf den Epidemieverlauf viel Neues beitragen.

Ein anderes Ereignis des 20. Jahrhunderts war die Isolierung der verschiedenen *Bazillentypen*. Die epidemiologische Bedeutung der verschiedenen Stämme ist ein noch nicht endgültig geklärtes Problem. Erfahrungen während der letzten Epidemien lassen vermuten, daß bei den mit hoher Letalität einhergehenden Epidemien der *Typus gravis* der dominierende Krankheitserreger ist.

All die geschilderten, während der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts gemachten Erfahrungen und Beobachtungen erlauben aber keine Voraussagen bezüglich der weiteren Gestaltung des Diphtherieverlaufes. Man kann jedoch hoffen, daß als Folge der im letzten Jahrzehnt abgelaufenen europäischen Epidemien auch die latente Immunisierung (die «stille Feiung») der Bevölkerung zugenommen hat. Wenn diese durch die allgemeine Anwendung der künstlichen Immunisierung aufrechterhalten bzw. noch ver-

stärkt wird, gewinnt die Voraussage, daß in den nächsten Jahrzehnten größere Epidemien nicht mehr auftreten werden, durchaus an Wahrscheinlichkeit.

Literatur.

1. *Krahn, H.*: Z. Hyg. u. Inf.kr. 109, 328, 1928.
2. *Forbes, I. G.*: Spec. Rep. Ser. No. 115, Med. Res. Council, H. M. Station. Off., 1927.
3. *Gottstein, A.*: Die Periodizität der Diphtherie und ihre Ursachen. A. Hirschwald, Berlin 1903.
4. *Gottstein, A.*: Epidemiologische Studien über Diphtherie und Scharlach, Berlin 1895.
5. *Hoogedorn, D.*: Over Diphtheria in Nederland, 1948.
6. *Seckel, H. P. G.*: Amer. J. Dis. Child. 58, 512, 1939.
7. *De Rudder, B.*: Münch. med. Wschr. 1337, 1927.
8. *Bürgers, J. T.*: Ergebn. Hyg. Bakt. Imm.forsch. u. exper. Ther. 17, 231, 1935.
9. *Jussas, G.*: Die Diphtherie in Königsberg während der letzten 45 Jahre. Diss. Königsberg, 1939.
10. *Szirmai, F.*: Jb. Kinderheilk. 130, 138, 1931.
11. *v. Borman, F.*: Ergebn. Inn. Med. 45, 433, 1935.
12. *Knauer, H.*: Jb. Kinderheilk. 130, 37, 1930.
13. *Hottinger, A.*: Schweiz. med. Wschr. 1236, 1936.
14. *Hottinger, A.*, und *D. Toepfer*: Z. Kinderheilk. 54, 505, 1933.
15. *Hottinger, A.*: Mschr. Kinderheilk. 51, 478, 1932.
16. *Kleinschmidt, H.*: Dtsch. med. Wschr. 779, 1934.
17. *Gottstein, A.*: Die Lehre von den Epidemien, Berlin 1903.
18. *Wolter, F.*: Klin. Wschr. 159, 1938.
19. *Anderson, L. S.*, *F. C. Happold*, *L. W. MacLeod*, and *I. G. Thompson*: J. Path. 34, 667, 1931.
20. *Hammerschmidt, J.*: Ctrbl. Bakt. 93, Abt. I, Orig. 443, 1924.
21. *Henneberg, G.*: Ctrbl. Bakt. 94, Abt. I, 1925.
22. *Murray, J. T.*: South Afr. Med. J. 17, 337, 1943.
23. *Clauberg, K.*: Klin. Wschr. 223, 1937.
24. *Robinson, D. T.*, and *F. N. Marshall*: J. Path. 38, 73, 1934.
25. *Tannahill, R. W.*: J. Hyg. 36, 140, 1936.
26. *MacLeod, I. W.*: Bact. Rev. 7, 1, 1943.
27. *Deutschman, Z.*: Epid. Inf. Bull. 2, 191, 1946.
28. *Cheesman, E. A.*, *W. J. Martin*, and *W. T. Russel*: J. Hyg. 93, 181, 1939.
29. *Russel, W. T.*: Spec. Rep. Ser., No. 247, Med. Res. Council, H. M. Station. Off., London 1943.
30. *Hartley, P.*, *W. I. Wullock*, *M. Anderson*, *W. A. Davidsohn*, *J. Grant*, *W. M. Jamicon*, *C. Norton Neubauer*, and *H. G. Robertson*: Spec. Rep. Ser., No. 272, Med. Res. Council, H. M. Station. Off., London 1950.
31. *Gsell, O.*: Bull. Eidg. Gesundheitsamt 133, 1947.
32. *Friedberger, E.*: Diphtherieepidemien der letzten Jahre, das Heilserum und die Schutzimpfung. Berlin 1931.
33. *Wohlfeil, T.*: Veröff. a. d. Geb. d. Volksgesundheitsdienstes 52, 7. Heft, 1939.
34. *Gundel, M.*: Veröff. a. d. Geb. d. Volksgesundheitsdienstes 43, 5. Heft, 1936.
35. *Sorsby, M.*: Brit. med. J. 701, 1938/II.

36. *Tron, G.*: Schweiz. med. Wschr. 533, 1943.
37. *Forbes, I. G.*: Brit. med. J. 1209, 1937/II.
38. *Tomcsik, J.*: Schweiz. med. Wschr. 1943, 1423.
39. *Faragó, F.*: Diphtheria-, Scarlatina- und Pertussis-Schutzimpfung. Budapest 1947.
40. *Godfrey jr., E. J.*: Amer. J. publ. Hlth. 22, 237, 1932.
41. *Eschenbach, H.*: Die Bewegung der Diphtheriemorbidität in der Westzone im Zeitraum von 1936—48. Diss. Münster/Westf. 1950.
42. *Hottinger, A.*, und *E. Lorenz*: Klin. Wschr. 351, 1931.
43. *Wildführ, G.*: Z. Imm.forsch. 106, 555, 1949.
44. *Robinson, D. T.*, and *F. N. Marshall*: Lancet 441, 1935/II.
45. *Fischer, H.*: Das kommunale Gesundheitswesen und die Bekämpfung der Diphtherie. Sep. Arch. f. soz. Hyg. u. Dem. 1926.
46. *Stoelzner, W.*: Dtsch. med. Wschr. 13, 1929.
47. *Friedmann, U.*: Z. ärzt. Fortbild. 28, 545, 1928.
48. *Pockels, W.*: Dtsch. med. Wschr. 48, 1930.
49. *Krug, J.*: Münch. med. Wschr. 1610, 1939.
50. *Pohlen, K.*: Dtsch. med. Wschr. 1927, 1936.
51. *Seligmann, E.*: Dtsch. med. Wschr. 787, 1928.
52. *Jakubowitz, L.*: Dtsch. med. Wschr. 21, 1928.
53. *Friedmann, U.*: Klin. Wschr. 443, 1928.
54. *Hertel, J.*: Veröff. a. d. Geb. d. med. Verwaltung 40, 449, 1933.
55. *Pfaundler, M.*: Münch. med. Wschr. 1207, 1931.
56. *Hottinger, A.*, und *E. Lorenz*: Klin. Wschr. 1335, 1932.
57. *Lorenz, E.*: Wien. med. Wschr. 82, 1932.
58. *Stowman, K.*: Ep. Inf. Bull. 2, 147, 1946.
59. *Stuart, G.*: Brit. med. J. 11, 613, 1945.
60. *Fischer, H.*: Dtsch. med. Wschr. 205, 1944.
61. *Mohr, H.*: Dtsch. med. Wschr. 95, 1946.
62. *Stammler, A.*: Dtsch. med. Wschr. 384, 1948.
63. *Goebel, F.*, und *J. Ströder*: Dtsch. med. Wschr. 389, 1948.
64. *Strøm, A.*: Norsk Mag. f. lægev. 98, 22, 1937.
65. *Olin, G.*: Bull. off. internat. d'Hyg. pub., Suppl. 28, 66, 1936.
66. *Sourander, B.*: Acta Paed. 29, 96, 1941.
67. Bull. d'Hyg. Publ. 28, 87, 1936.
68. *Strøm, A.*: Nord. Med. 14, 1502, 1942.
69. *Bergman, R.*, og *K. Melin*: Sässtryck Nord. Hyg. Tidskr. 1944 (Sept.).
70. *Ipsen, J.*: Epid. Inf. Bull. 2, 369, 1946.
71. *Mortensen, V.*: Acta med. Scand. 125, 283, 1946.
72. *Oesch, F.*: Bull. d. Eidg. Gesundh.amt 442, 1944.
73. *Jessen, E.*: Schweiz. med. Wschr. 1165, 1924.
74. *Glaser, P.*: Diss., Zürich 1946.
75. *Logan, W. P. D.*: Med. Off. 84, 217, 1950; Editorial Brit. med. J. 178, 1951/I.
76. *Martin, W. J.*: J. Hyg. 42, 227, 1942.
77. *Picken, R. M. F.*: Lancet 1445, 1937/I.
78. Kleine Mitteilungen: Schweiz. med. Wschr. 526, 1946.
79. *Doull, J. A.*: Amer. J. Hyg. 8, 633, 1928.
80. *Collins, S. D.*, and *C. Councell*: Publ. Hlth. Rep., No. 2693, 61, 203, 1946.
81. *Lucia, E. L.*, and *F. H. Welke*: J. Infect. Dis. 58, 306, 1936.
82. *Dauer, C. C.*: Publ. Hlth. Rep., No. 3044, 65, 1209, 1950.

